

AUS DEM LEHRSTUHL  
FÜR INNERE MEDIZIN I  
PROF. DR. MED. MARTINA MÜLLER-SCHILLING  
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**Zeitlicher Verlauf und diagnostische Wertigkeit  
von Laborparametern bei Patienten mit einer  
Sekundär sklerosierenden Cholangitis**

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Humanmedizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Daniel Hoyer

2017

*„Widmen möchte ich diese Dissertation meiner Frau Stefanie, meinen Eltern  
und meiner Schwester, die mir stets zur Seite standen und mich unterstützten  
Studium und Promotion zu erreichen“.*

AUS DEM LEHRSTUHL  
FÜR INNERE MEDIZIN I  
PROF. DR. MED. MARTINA MÜLLER-SCHILLING  
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**Zeitlicher Verlauf und diagnostische Wertigkeit  
von Laborparametern bei Patienten mit einer  
Sekundär sklerosierenden Cholangitis**

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Humanmedizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Daniel Hoyer

2017

Dekan: Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Gabriele Kirchner

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Christina Hackl

Tag der mündlichen Prüfung: 07.05.2018

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	5
1.1	Leberwerterhöhung auf der Intensivstation .....	5
1.2	Zielsetzung und Fragestellung .....	11
2	Patienten und Methoden .....	12
2.1.1	Datengewinnung und Dokumentationsmethodik.....	12
2.1.2	Patientencharakteristika und Laborparameter .....	13
2.1.3	Auswertungsmethodik.....	14
3	Ergebnisse.....	15
3.1	Demographische Ergebnisse .....	15
3.1.1	Geschlecht und Alter .....	15
3.1.2	Fachrichtungen .....	16
3.1.3	Intensivmedizinische Aufnahmediagnose.....	18
3.1.4	Liegedauer .....	19
3.1.5	Diagnosestellung.....	20
3.1.6	Letalität und Überlebensdauer .....	23
3.2	Labordaten.....	27
3.2.1	Mittelwerte, Median, Maxima, Minima, Steigung und Tage bis Maxima.....	27
3.2.2	Direkter Vergleich Labordaten Aufnahmetag versus Tag der Diagnose .....	34
3.2.3	Graphische Darstellung der Laborverläufe .....	35
4	Diskussion .....	66
4.1	Diskussion der Stammdaten .....	66
4.2	Diskussion der Laborwerte.....	69
5	Zusammenfassung .....	72
6	Anhang .....	74
7	Literaturverzeichnis .....	87

8	Abbildungsverzeichnis.....	93
8.1	Tabellen.....	93
8.2	Grafiken.....	94
8.3	Abbildungen.....	95

# 1 Einleitung

## 1.1 Leberwerterhöhung auf der Intensivstation

Bei circa 30% aller Patienten auf Intensivstationen kommt es zu abnormen Leberfunktionstests innerhalb von 48 Stunden nach Aufnahme (1,2). 20% weisen dabei cholestatische Veränderungen auf, wobei hier vor allem die Sepsis-induzierte Cholestase eine vorrangige Rolle spielt. 10% der Patienten auf Intensivstationen entwickeln eine ischämische Hepatitis, bei der es hauptsächlich zu einem Anstieg der Transaminasen kommt (3,4). Die medikamentös-toxische Hepatopathie, die variabel als Cholestase mit oder ohne begleitende Hepatitis vorliegen kann, tritt bei 10 Personen pro 100.000 Einwohnern pro Jahr auf (2,5). In einer amerikanischen Studie erlitten 13% ein akutes Leberversagen aufgrund einer medikamentös-toxischen Genese und in bis zu 52%, wenn die Paracetamolintoxikationen hinzugezählt wurden (6,7).

Die Ursachen der hepatischen Schädigung bei Intensivpatienten sind insgesamt mannigfaltig und sowohl in einer Verschlechterung von Vorerkrankungen als auch aufgrund einer akuten Manifestation zu sehen. Ferner liegen den zum Ikterus führenden Erkrankungsbildern auf Intensivstationen, wie der Sepsis-induzierten Cholestase, Ischämischen Hepatitis und der medikamentös toxischen Hepatopathie, unterschiedliche Pathomechanismen zugrunde.

Bei der Sepsis-induzierten Cholestase liegt eine Ausschüttung von Zytokinen und Interleukinen sowie Stickstoffmonoxid der Leber als Immunantwort auf Erreger bzw. Erregerbestandteile vor, die aufgrund Radikalbildung und Hemmung der cholangiozytären Kanäle zur Cholestase führen (6,8–11). Ferner kommt es sowohl auf Ebene des Cholangiozyten zur Hemmung der sinusoidalen Aufnahme von Gallensäuren aus dem Blut, als auch zur Hemmung der kanalikulären abgebenden Transportsysteme. Ein vermehrter Einbau von Effluxpumpen am basalen Zellkompartiment unterstützt den Mechanismus ebenso, wie das zunehmende hepatozelluläre Energiedefizit durch gesteigerte Sauerstoffextraktion im Pfortadersystem in der Sepsis (6,9,10,12).

Pathophysiologisch lässt sich die ischämische Hepatitis auf eine ungenügende Sauerstoffaufnahme der Leberzellen bei zu geringer Leberperfusion, eine unzureichende

Sauerstoffextraktion, allgemeine Minderanreicherung des arteriellen Blutes mit Sauerstoff oder eine venöse Stauung zurückführen (13). Kompensation eines Schockgeschehens durch die Ausschüttung von Katecholaminen führt zur systemischen Vaskonstriktion mit Reduktion des hepatischen Blutflusses und der Mikrozirkulation mit entzündlicher Organantwort und leberspezifischer Fehlfunktion (13–15).

Der medikamentös-toxischen Hepatopathie (DILI – drug induced liver injury) liegt ein mehrschrittiger Prozess, bestehend aus direkter Zellschädigung durch die Noxe oder deren, durch den Leberstoffwechsel entstandenen toxischen Metaboliten und Einleitung entzündlicher Kaskaden, je in Abhängigkeit einer genetischen Prädisposition, zu Grunde (16–18). Daraus ergibt sich auf vielfältige Weise Zellstress, Hemmung der Mitochondrien und Einleitung spezifischer Immunreaktionen (16). Zusammen führen die Reaktionen zu einer erhöhten mitochondrialen Permeabilität und konsekutiv zu einem Protoneneinstrom mit Hemmung der ATP-Synthese und einem Auslass von Cytochrom C (16,19). Sowohl der Zellstress als auch die Immunreaktion des Körpers führen abschließend zur Einleitung spezifischer Signalwege, welche final in der Apoptose oder Zellnekrose enden (16).

Die Diagnosestellung von Leberwerterhöhungen bei Intensivpatienten ist aufgrund des Fehlens von krankheitsspezifischen diagnostischen Markern nach wie vor schwierig. Intensivpatienten mit länger anhaltenden Leberwerterhöhungen haben eine deutlich erhöhte Letalität (20). Entscheidend und richtungsweisend sind die Höhe der Laborwerte, die Dauer und Dynamik ihrer Entwicklung sowie die Kombination der einzelnen erhöhten Laborparameter (2). Dabei können prinzipiell zwei Kategorien unterschieden werden. Zum einen lässt sich ein hepatozelluläres, zum anderen ein cholestatisches Schädigungsmuster beobachten.

So kennzeichnet die Sepsis-induzierte Cholestase einen langsamen bis mäßigen und zeitversetzten Anstieg des konjugierten Bilirubins, teils bis auf 10 mg/dl, in Verbindung mit einem parallelen Anstieg der Alkalischen Phosphatase (AP) und Gamma-Glutamyltransferase ( $\gamma$ -GT) oder der Transaminasen teils über das Doppelte des oberen Normwertes bei normwertiger LDH (2,6,9,10,20–22).

Die Ischämische Hepatitis dagegen zeigt mit einigen Stunden Abstand zum ursächlichen Ereignis einen außerordentlichen Anstieg der Transaminasen und der Laktatde-



hydrogenase, wobei die Glutamat-Oxalacetat-Transaminase sowohl in Geschwindigkeit als auch in absoluter Höhe gegenüber der Glutamat-Pyruvat-Transaminase dominiert. Nach Stabilisierung des Patienten und Therapie der auslösenden Genese ist eine vollständige Reversibilität der erhöhten Laborparameter charakteristisch. Ein zeitgleich erhöhtes Bilirubin fällt in der Regel erst verzögert ab (2,13,20,23–25).

Vergleichend zeichnet sich die schwere medikamentös-toxische Hepatopathie durch eine Hyperbilirubinämie über dem zweifachen der Norm in Verbindung mit einer Transaminasenerhöhung über dem dreifachen der Norm aus, was als „Hy’s law“ eine schlechte Prognose darstellt (2,26).

In den letzten Jahren rückte eine weitere Ursache einer Leberwerterhöhung bei Intensivpatienten in den Fokus der Hepatologen und Intensivmediziner, nämlich das Krankheitsbild der Sekundär sklerosierenden Cholangitis (SSC) mit der Sonderform der SC-CIP (sclerosing cholangitis in critically ill patients). Hierbei handelt es sich um eine chronische cholestatische Gallenwegserkrankung, welche mit einer Entzündung und einem fibrotisch stenosierenden Umbau der intra- und extrahepatischen Gallengänge einhergeht. Im weiteren Verlauf führt sie zu einer fortschreitenden Destruktion der Gallenwege mit einer konsekutiven finalen Entwicklung einer Leberzirrhose biliärer Genese (27). Im Gegensatz zur Primär sklerosierenden Cholangitis (PSC), die eine idiopathische Erkrankung mit immunpathologischem Hintergrund darstellt, scheint die SSC an spezifische, die Gallengänge betreffende, Prozesse gebunden zu sein (4,27). Im Vordergrund steht vermutlich eine Ischämie der Gallenwege mit Modulation der epithelialen Transport- und Sekretionsvorgänge sowie Anstoßung fibrotischer Umbauprozesse (27). Dabei scheinen Gallepräzipitate in Form von abgeschilferten Gallengangsepithel als Ausgusspräparate der Gallengänge, sogenannte biliäre Casts, charakteristisch zu sein (28–31). Weiterhin besteht eine hohe Assoziation zu rezidivierenden Infektionen der Gallengänge mit *Enterokokkus faecalis* und *faecium* (32), die zu rezidivierenden oder häufig auch chronischen Entzündungen der Gallengänge führen und wesentlich zum Fortschreiten der Erkrankung beitragen (27,29,33). Gelbmann et al. wiesen bei 71% aller Patienten einen der beiden Enterokokkenstämme nach. 67% davon waren multiresistent (31). Ähnlich bei Voigtländer et al., die in 98% ihrer entnommenen Gallenproben eine bakterielle Besiedelung nachweisen konnten und zwar bei 48% *Enterokokkus faecium* und bei 28% *Enterokokkus faecalis* (29). Dieselbe Autorengruppe zeigte in einer weiteren Studie, dass bei Patienten mit einer SSC 94,4%

eine positive Gallenflüssigkeitskultur aufwiesen und dies signifikant im Vergleich zu anderen Erkrankungen war. Dabei waren ebenfalls Enterokokken, insbesondere *Enterokokkus faecium*, sowie vermehrt multiresistente Keime und *Candida albicans* nachweisbar (33).

Die genaue Genese der SSC ist bislang unbekannt. Es finden sich jedoch verschiedene Krankheitsbilder und Konstellationen, die in einer SSC münden können. Unter anderem sind dies länger anhaltende Gallenwegsverschlüsse, zum Beispiel durch Gallensteine oder entzündliche Stenosen (27). Weitere obstruktive Ursachen sind Neoplasien, Erkrankungen des Pankreas, Aneurysmen der hepatischen oder gastroduodenalen Arterien oder postoperative Strikturen. Diese behindern den Galleabfluss, was zur Stase, Entzündung und Fibrosierung der Gallegänge führt, die wiederum einen negativen Einfluss auf die Durchblutung der Gallenwege hat und die Entstehung einer SSC fördert (27,34,35). Weiterhin sind sowohl infektiöse, toxische und medikamentöse, immunologische und ischämische Ursachen einer SSC bekannt (27). Patienten können unter einer chemotherapeutischen Therapie mit z.B. Floxuridin, Bevacizumab, Paclitaxel, Docetaxel oder Bestrahlungen Gallengangsunregelmäßigkeiten entwickeln (36–40). Darüber hinaus können einige Medikamente, die zur Therapie von Echinokokken eingesetzt werden, toxisch bedingt eine SSC auslösen (41). Als Beispiel einer autoimmunen Kausalkette beschrieben Trabelsi et al. eine Entstehung der SSC auf Basis eines Morbus Behcet (42). Als infektiöse Genese sind vor allem virale und parasitäre Besiedelungen, insbesondere bei immunsuppressiven Patienten beschrieben (27,36,43–46). In diesem Kontext ist auch die Form der AIDS-Cholangiopathie einzuordnen (34). Auslösend hierbei wird eine Stimulation von Zytokinen und Interleukinen gesehen. Ferner wird eine Entwicklung als paraneoplastisches Symptom eines Hodgkin Lymphoms in der Literatur beschrieben (47–49).

Die SC-CIP, auf der der Fokus dieser Doktorarbeit lag, zeigt sich vor allem bei kritisch Kranken mit langwieriger intensivmedizinischer Therapie ohne vorbestehende Leber- oder Gallenwegserkrankung (27,30,31,50–55). Häufige Diagnosen, die zu den Intensivaufenthalten führen, sind zum Beispiel vorangegangene Traumata, größere komplexe Operationen, Verbrennungen oder internistische Erkrankungen wie zum Beispiel eine nekrotisierende Faszitis mit Entwicklung einer Sepsis und eines acute respiratory

distress syndrome (ARDS) (53,56,57). Die SC-CIP ist durch ein schnelleres Fortschreiten des Krankheitsverlaufs sowie einer hohen Assoziation zu künstlicher Beatmung und Vasopressortherapie gekennzeichnet (27). Besonders der Einsatz eines positiven endexpiratorischen Drucks (PEEP) größer als 10-15 cmH<sub>2</sub>O geht mit einer Reduktion des splanchnischen Blutflusses und konsekutiver Ischämie der Gallengänge einher (57,58). Dies deckt sich mit den Studien von Gelbmann et al. und Jäger et al., in welchen alle eingeschlossenen Patienten mit SSC eine schwere Grunderkrankung aufwiesen, die eine langwierige Intensivtherapie mit hochinvasiver Beatmung aufgrund respiratorischer Insuffizienz und den Einsatz von Vasopressoren notwendig machte (31). Als weitere Risikofaktoren für eine SSC konnten Weig et al. bei ARDS-Intensivpatienten die Adipositas und eine längere Bauchlage, welche mit einem erhöhten abdominellen Druck einhergehen, identifizieren (59). Prinzipiell scheint eine Beeinträchtigung der biliären Blutversorgung obligat zu sein, welche als Konsequenz durch die invasive mechanische Beatmung mit hohem PEEP sowie durch Vasopressorgabe hervorgerufen werden kann (27,30,32,36,51,60). Leonhardt et al. kamen bei einer retrospektiven Analyse von 16 SC-CIP Patienten zu dem Schluss, dass neben schweren hypotensiven Zuständen, die makrozirkulatorisch Schaden verursachen, auch eine erhöhte Blutviskosität mikrozirkulatorisch auf das Gallengangsepithel Einfluss nimmt (61). Diese Minderversorgung wird als Ausgangspunkt weiterer pathologischer Kaskaden vermutet. Demnach führt eine Minderversorgung der Cholangiozyten zur Nekrose des Gallengangsepithels mit Abschlüpfung von Kollagenfasern, die wiederum die Hauptsubstanz der entstehenden „Casts“ darstellen (27). Die Casts können von fester und weicher Konsistenz sein und neben abgelöstem biliären Epithel gleichermaßen durch chronische Abstoßung, Infektionen, Gallenflüssigkeitsstau oder verändertem Gallemetabolismus entstehen (62). Die Entwicklung dieser Ausgusspräzipitate der Gallengänge mit konsekutiver chronischer Entzündung durch rezidivierende bakterielle Infektionen, vor allem mit Enterokokkus spp. und anderen oft multiresistenten Keimen, scheint die wichtigste Ursache für die Progression der Erkrankung zu sein (31,50). Weiterhin wird im Rahmen der Ischämie die kanalikuläre Exportpumpe MDR3 gehemmt, welche Phospholipide in die Gallenflüssigkeit sezerniert (27,63–65). Diese, an Phospholipiden veränderte Gallenflüssigkeit, ist wiederum an Schädigungen der Gallengänge, der periduktalen Fibrose und der Entstehung der SSC beteiligt (27). Die Stase der Galleflüssigkeit und der damit verbundene Rückstau in die Leber führen im

Weiteren zu einer Anhäufung von Gallesubstanzen im perisinusoidalen Raum mit Phagozytose durch die Kupfferschen Sternzellen, sowie zur histologischen Anordnung cholestatischer Leberzellrosetten (27). Durch die Anhäufung von Gallensalzen und entzündlicher Reaktion des Gallengangsepithels kommt es im Verlauf zu einer Induktion irreversibler portaler und periportaler Fibrosierung (27). Im späten Stadium der SSC erfolgen eine Verminderung der Anzahl kleiner Gallengänge und ein Fortschreiten der Fibrosierung mit Übergang in eine sekundäre biliäre Zirrhose (27,30,31,51,66,67).

Generell ist die SC-CIP ein seltenes Krankheitsbild (27), wobei die Zahl der diagnostizierten Erkrankungen in letzter Zeit ansteigend ist (27,31,53,66). Sie stellt eine zunehmende Komplikation bei kritisch erkrankten Patienten dar (31). Die SC-CIP geht mit einer hohen Mortalität einher.

Goldstandard für die Diagnose der SC-CIP stellt die ERCP dar (30,53,68–70). Sowohl die Sonographie als auch die Darstellung der Gallenwege mittels Magnetresonanztomographie (MRCP) haben in der Frühphase keinen Stellenwert (27,71). Der Wert der bildgebenden Verfahren liegt primär im Ausschluss offensichtlicher Obstruktionen der Gallenwege und in der Darstellung progressiver Fibrosierung im Rahmen der Entwicklung einer konsekutiven Leberzirrhose (30). In der ERCP lassen sich in der Frühform Schädigungen der Gallengänge mit Füllungsdefekten der kleineren Gallengänge darstellen. Diese entstehen aufgrund der kollagenen und bilinogenen Ausfüllung der Gallengänge mit den „Casts“ (27,31,66). Es können auch kleine biliäre Abszesse im Bereich der peripheren Gallenwege auftreten.

Die klinische Symptomatik ist in ihrer Ausprägung, vor allem in der Frühphase, variabel. Typischerweise tritt bei den Patienten ein generalisierter Ikterus auf. Ferner können sie unter rezidivierenden Fieberschüben, Juckreiz und Schmerzen im rechten Oberbauch leiden. Im weiteren Verlauf können Aszites, eine hepatische Enzephalopathie und ein Multiorganversagen als Zeichen einer fortgeschrittenen Leberfunktionsstörung auftreten (2,34,72).

Bislang ist für die SC-CIP keine spezifische Therapie bekannt. Die endoskopische Papillotomie mit Extraktion bestehender „Casts“, Spülung der Gallengänge mittels Kochsalzlösung 0,9% und Dilatation bestehender Stenosen mit und ohne Stenteinlage sind

die symptomatische Therapie der Wahl (27–29,31,53,54). Darüber hinaus besteht die Notwendigkeit einer mikrobiologischen Probenentnahme von Gallenflüssigkeit zur Erstellung eines Antibiotogramms mit nachfolgender gezielter antibiotischer Therapie bei Keimnachweis (33,73). Diese führen insgesamt nur zu einer Milderung der Symptomatik und Senkung der Cholestaseparameter über eine begrenzte Zeit (66). Der bisher einzige kurative Ansatz in der Therapie besteht in einer orthotopen Lebertransplantation (LTx) (23,30,32,54,68,74,75). Kirchner et al. konnten nachweisen, dass Patienten, die wegen einer SC-CIP eine LTx erhielten, ähnliche Überlebenswahrscheinlichkeiten aufwiesen, wie Patienten, die aufgrund einer äthyltoxischen Leberzirrhose lebertransplantiert wurden (54).

Während zum Beispiel der Laborparameterverlauf bei einer ischämischen Hepatitis relativ typisch ist, liegen bisher kaum Daten zum Laborverlauf bei Patienten mit einer SC-CIP vor.

## 1.2 Zielsetzung und Fragestellung

Cholestatische Lebererkrankungen treten bei circa 30% aller Intensivpatienten auf (1,2). Am häufigsten handelt es sich dabei um eine Sepsis-induzierte Cholestase oder eine toxisch bedingte Cholestase. Eine seltene Ursache stellt die Sekundär sklerosierende Cholangitis dar. Bisher ist wenig über die SC-CIP bekannt. Diagnostische Kriterien zur frühzeitigen Unterscheidung der Erkrankungen gibt es bisher nicht. Ziel dieser Studie war es, den Verlauf der Leber-, Entzündungs- und Lebersyntheseparameter bei Patienten mit einer SC-CIP zu analysieren. Es sollte untersucht werden, ob es charakteristische Laborverläufe gibt, die eine frühzeitige Diagnosestellung der SC-CIP ermöglichen. Des Weiteren sollte analysiert werden, ob bestimmte Laborverläufe mit einem besonders schlechten Überleben der Patienten korrelieren.

## 2 Patienten und Methoden

Die vorliegende retrospektive, deskriptive Datenerhebung wurde im Zeitraum von 11/2013 bis 05/2014 am Universitätsklinikum Regensburg (UKR) durchgeführt. Ein positives Votum der Ethikkommission des UKR zur Auswertung der Daten lag vor. Eingeschlossen wurden Patienten, die aufgrund einer intensivpflichtigen Erkrankung in das UKR aufgenommen wurden und bei denen im Rahmen des stationären Aufenthaltes eine SC-CIP diagnostiziert wurde. Zudem musste ein vollständiger Laborverlauf von der Aufnahme bis zur Entlassung bzw. Verlegung in ein anderes Krankenhaus oder bis zum Exitus letalis vorliegen. Ausgeschlossen wurden Patienten, die zwischen der Aufnahme auf die Intensivstation und Diagnose der SC-CIP zeitweilig in ein anderes Krankenhaus verlegt oder nach Hause entlassen worden waren.

Insgesamt wurden 70 Patienten mit einer SC-CIP retrospektiv aus den Krankenakten des UKR identifiziert. Bei 29 Patienten lagen zu wenige Daten vor, so dass diese nicht mit in die Studie eingeschlossen werden konnten. Insgesamt wurden die Daten von 41 Patienten, welche die oben genannten Einschlusskriterien erfüllten, in die Studie eingeschlossen.

Die Studienpopulation umfasste Patienten, die im Zeitraum von 2003 bis 2014 die Diagnose einer SC-CIP innerhalb des UKR erhielten. Die Patienten konnten aus den Fachrichtungen der Inneren Medizin, Viszeralchirurgie, Unfallchirurgie, Neurochirurgie, Gefäßchirurgie und der Herz-Thorax-Chirurgie rekrutiert werden. Der Nachbeobachtungszeitraum wurde bis Dezember 2016 gewählt.

### 2.1.1 Datengewinnung und Dokumentationsmethodik

Die Rekrutierung der Studienpatienten und die Erhebung von Daten erfolgte einerseits mittels der hausinternen Patientenverwaltungs- und Dokumentationssysteme SAP (SAP Deutschland SE & Co. KG – Version 6.0) und Metavision (iMDsoft - Version 5.46.38) sowie auch über das laborchemische Dokumentationssystem Lauris (Swisslab GmbH – Version 14.02.13.4) und der Datenbank des Instituts für klinische Chemie. Alle Daten der Patienten mit Aufnahmedatum vor 2005 wurden darüber hinaus aus den Mikrofilmen des Archivs des UKR erhoben.

### 2.1.2 Patientencharakteristika und Laborparameter

Im Zuge der Arbeit wurden folgende Daten erhoben: Geburtsdatum, Geschlecht, Alter bei Erstdiagnose, zugehörige Fachrichtung innerhalb des UKR, Aufnahmediagnose, stationäre Liegedauer, ERCP Befunde, interventionelle Therapie, Anzahl der Tage von Aufnahme auf die Intensivstation bis zur Diagnosestellung einer SC-CIP, sowie die allgemeine Überlebenszeit nach Erstdiagnose und die Überlebenszeit abhängig einer erfolgten Lebertransplantation, sowie die Todesursache.

Es erfolgte die Dokumentation der einzelnen Laborergebnisse jedes einzelnen stationären Tages ab Aufnahme auf die Intensivstation inklusive des Tages der Diagnosestellung der SC-CIP. Folgende Laborparameter wurden in die Auswertung einbezogen: GOT, GPT, AP, Gesamtbilirubin,  $\gamma$ -GT, LDH, CHE, CRP und INR.

In der folgenden Tabelle sind die Labornormwerte der einzelnen Parameter aufgeführt:

<b>Analyt</b>	<b>Material</b>	<b>Normbereich</b>
<b>GOT</b>	Li-Heparin/Serum	w <35 U/l; m <50 U/l
<b>GPT</b>	Li-Heparin/Serum	w <35 U/l; m <50 U/l
<b>AP</b>	Li-Heparin/Serum	m/w: 50 – 136 U/l
<b>Bilirubin gesamt</b>	Li-Heparin/Serum	m/w: 0,2 – 1,0 mg/dl
<b><math>\gamma</math>-GT</b>	Serum	w < 40 U/l; m < 60 U/l
<b>LDH</b>	Li-Heparin	m/w < 250 U/l
<b>CHE</b>	Li-Heparin	m/w 7000-19000 U/l
<b>CRP</b>	Li-Heparin	m/w < 3,0 mg/l
<b>INR</b>	Citrat-Plasma	m/w: 0,85 – 1,15

*Tabelle 1: Normbereiche der bestimmten Laborparameter - Klinische Chemie UKR - Stand 04.12.2014*

### 2.1.3 Auswertungsmethodik

Die Datenverarbeitung wurde mittels der Statistikprogramme Microsoft Excel 2010 und SPSS (IBM - Version 21) durchgeführt. Die Häufigkeitsanalyse der Stammdaten, die Ermittlung von Mittelwerten, Medianen, Minima, Maxima, Ranges sowie Steigungen der Regressionsgeraden wurden mit SPSS (IBM - Version 21) ermittelt. Die Kaplan-Meier-Überlebenskurven und die Cox-Regressionen wurden ebenfalls mit SPSS erstellt.

Zur Auswertung und graphischen Darstellung einzelner Laborverläufe, sowie diverser Tabellen wurde Microsoft Excel 2010 verwendet.

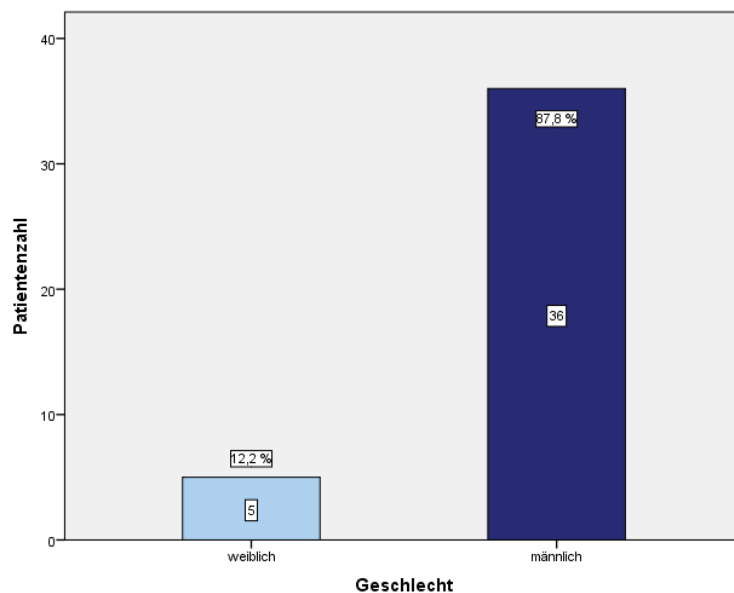


## 3 Ergebnisse

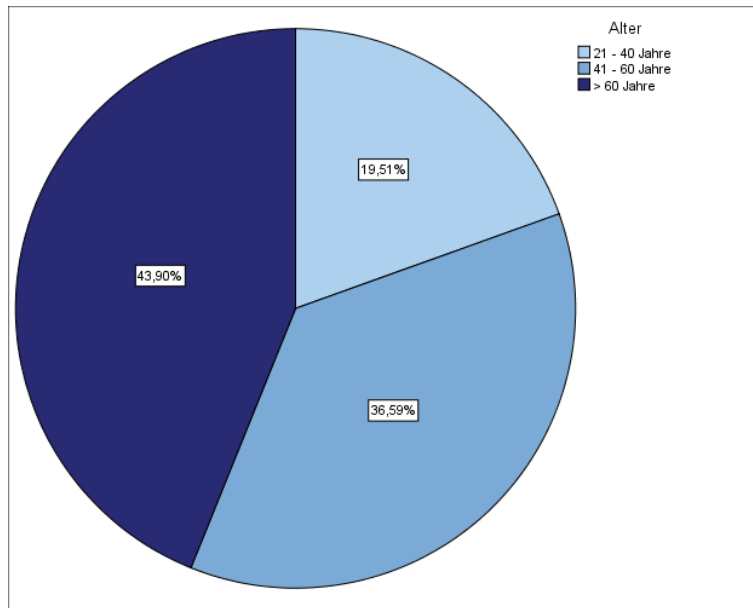
### 3.1 Demographische Ergebnisse

#### 3.1.1 Geschlecht und Alter

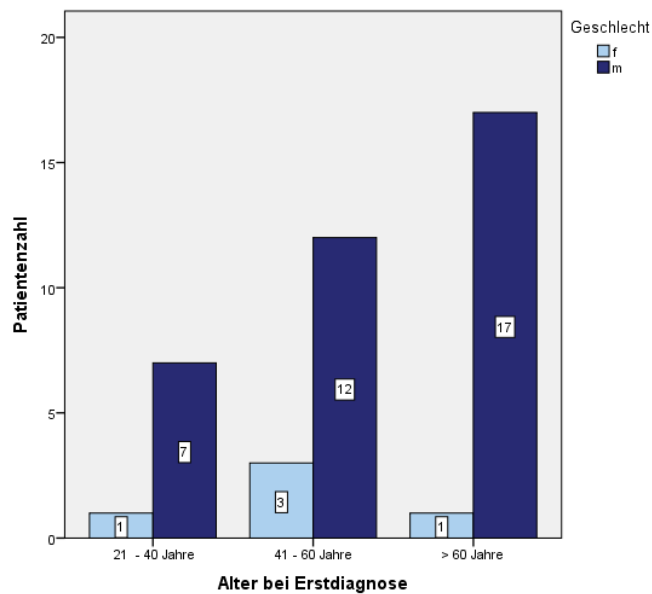
Innerhalb der Studienpopulation waren von insgesamt 41 Patienten, 5 (12,2%) weibliche und 36 (87,8%) männliche. Das Verhältnis der Geschlechtsverteilung betrug demnach 1:7,2 (vgl. Tabelle 12 – Anhang). Das mediane Alter innerhalb der Studienpopulation zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der SC-CIP betrug  $59 \pm 16,5$  Jahre, bei einem Mittelwert von 56,6 Jahren. Dabei war der jüngste Patient 24 Jahre, der älteste 87 Jahre alt. Grafik 2 und 3 zeigen die Verteilung der Altersgruppen innerhalb der Studienpopulation. Der Anteil der über 60-jährigen war mit 43,9 % am größten. Es fanden sich keine Patienten in der Altersgruppe unter 20 Jahren (vgl. Grafik 2 und 3 sowie Tabelle 13 im Anhang).



Grafik 1: Balkendiagramm Studienpopulation - Geschlecht



Grafik 2: Kreisdiagramm Alter bei Erstdiagnose - gruppiert

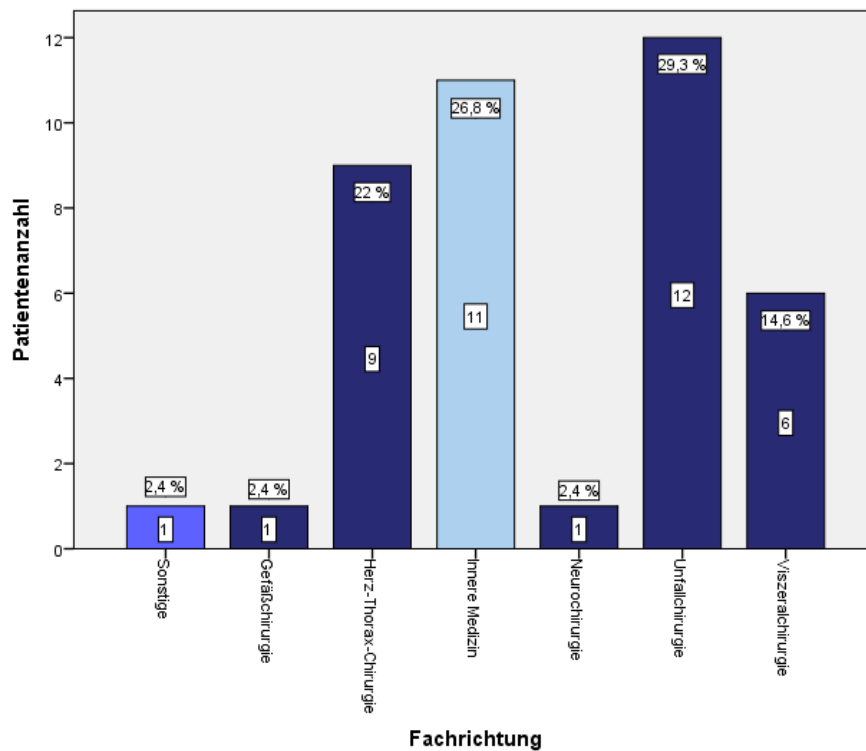


Grafik 3: Balkendiagramm Alter bei Erstdiagnose - gruppiert nach Geschlecht

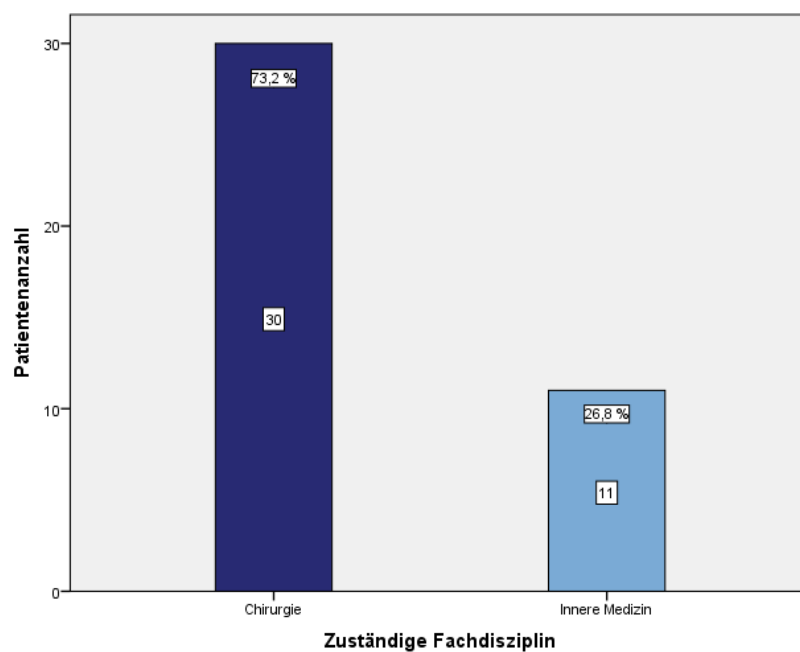
### 3.1.2 Fachrichtungen

Insgesamt konnten die Patienten aus sieben Fachrichtungen des UKR rekrutiert werden, nämlich 12 aus der Unfallchirurgie (29,3%), 11 aus der Inneren Medizin (26,8%), 9 aus der Herz-Thorax-Chirurgie (22%), 6 aus der Viszeralchirurgie (14,6%) sowie je-

weils ein Patient aus der Neurochirurgie (2,4%), Gefäßchirurgie (2,4%) und aus sonstigen Fachrichtungen (Anästhesie) (2,4%). Somit entfielen 30 (73,2%) Patienten auf die chirurgischen Disziplinen und 11 (26,8%) Patienten auf die Innere Medizin. (vgl. Grafik 4 und 5 sowie Tabelle 14 im Anhang).



Grafik 4: Balkendiagramm Fachrichtungen Patientenkollektiv



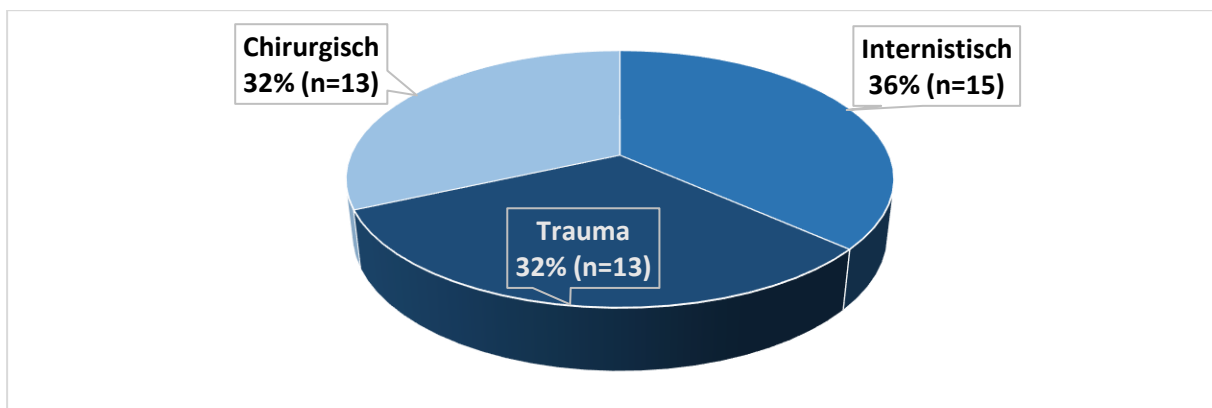
Grafik 5: Patientenzahl - Zuständige Fachdisziplin

### 3.1.3 Intensivmedizinische Aufnahme diagnose

Bei Aufnahme ließ sich bei 13 (31,7%) Patienten ein stattgehabtes Trauma eruieren. 78% aller Patienten (n=32) mussten einer operativen Versorgung während des Aufenthalts zugeführt werden oder waren vor Aufnahme bereits auswärts primär operativ versorgt. Die häufigste Aufnahme diagnose war ein Trauma nach Verkehrsunfall (n=11; 26,9%). Kumulativ betreffen die Herz-Thorax-Chirurgie rund 22% (n=9) der zur Aufnahme führenden Diagnosen (vgl. Tabelle 2 und Grafik 6).

Aufnahmediagnose	Anzahl	Prozent	Trauma	Operation
ACVB	2	4,9%	Nein	2
Aortendissektion	3	7,3%	Nein	2
Aortoduodenale Fistel	1	2,4%	Nein	1
Aspiration	2	4,9%	Nein	1
COPD	1	2,4%	Nein	0
HELLP	1	2,4%	Nein	1
HTC OP n.n.b.	3	7,3%	Nein	3
Myokardinfarkt	1	2,4%	Nein	1
OP sonstige	2	4,9%	Nein	2
Pankreatitis	3	7,3%	Nein	2
Pneumonie, Sepsis	8	19,6%	Nein	3
Trauma sonstige	2	4,9%	Ja	2
Tumorerkrankung	1	2,4%	Nein	1
Verkehrsunfall	11	26,9%	Ja	11
<b>GESAMT</b>	<b>41</b>	<b>100%</b>	<b>13 (32%)</b>	<b>32 (78%)</b>

Tabelle 2: Aufnahme diagnose mit Anzahl, Prozent, Trauma und Operation

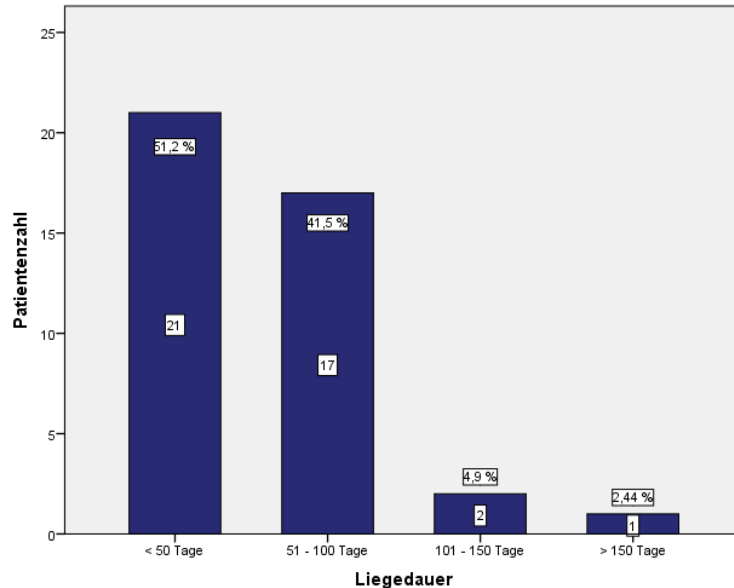


Grafik 6: Aufnahme diagnose gruppiert

### 3.1.4 Liegedauer

#### 3.1.4.1 Stationärer Gesamtaufenthalt am UKR

Die Daten wurden retrospektiv ausgewertet. Als Tag 1 wurde die Aufnahme auf eine der Intensivstationen des UKR gewertet. Von diesem Tag an lag die mittlere stationäre Liegedauer auf den Intensivstationen und den folgenden peripheren Normalstationen des UKR bei 54,9 Tagen. Der Median betrug  $46 \pm 29,2$  Tage, wobei der kürzeste stationäre Aufenthalt bei 14 Tagen und der längste bei 154 Tagen lag. Kumuliert in Gruppen, mit einer Spanne von je 50 Tagen Liegezeit, hatte die Mehrzahl ( $n=21$ ; 51,2%) der Patienten eine Liegedauer von maximal 50 Tagen. Weitere 41,5% ( $n=17$ ) hatten eine Liegezeit von 51 bis 100 Tagen. 4,9% ( $n=2$ ) verbrachten mehr als 100 Tage, aber weniger als 150 Tage im Krankenhaus. Bei 2,4% ( $n=1$ ) lag die Liegezeit bei über 150 Tagen. Die Liegezeit aller 30 chirurgischen Patienten lag dabei bei weniger als 100 Tagen (vgl. Grafik 7 und Tabelle 15 im Anhang).

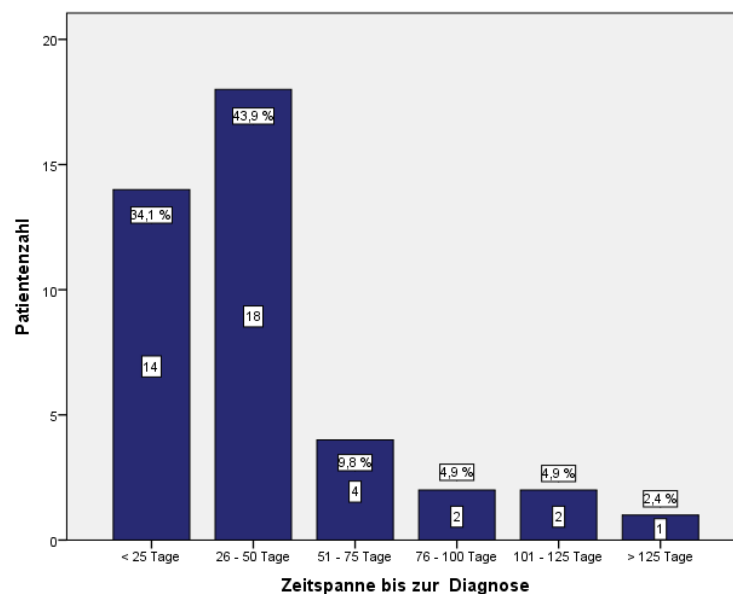


Grafik 7: Histogramm - Liegedauer stationär gruppiert

### 3.1.4.2 Dauer von der stationären Aufnahme bis zur SC-CIP Diagnose

Die im folgenden Verlauf der Studie erhobenen Labordaten bezogen sich auf den Zeitraum von der Aufnahme (Tag 1) auf eine der Intensivstationen bis zum Tag der Diagnosestellung der SC-CIP. Dieser lag im Median bei  $30 \pm 29,4$  Tagen, im Mittel bei 39 Tagen. Die Spannweite reichte hierbei von minimal 3 bis maximal 135 Tagen.

Kumuliert in einzelne Gruppen, mit einer Spanne von je 25 Tagen wurde bei 78 % der Patienten die Diagnose bereits innerhalb der ersten 50 Tage gestellt (vgl. Grafik 8 und Tabelle 16 im Anhang).



Grafik 8: Zeitspanne bis zur Diagnose

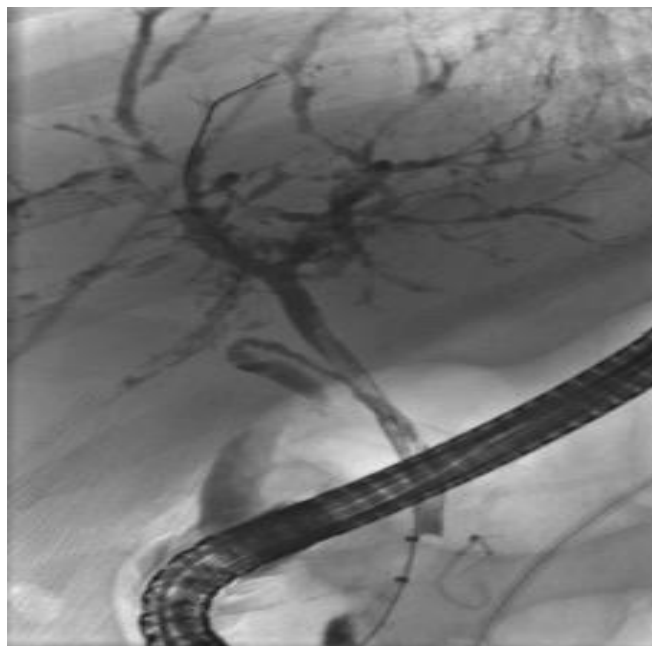
### 3.1.5 Diagnosestellung

Alle 41 Patienten erhielten im Laufe ihres Aufenthalts mindestens eine ERCP. Die Diagnose der SC-CIP wurde bei 37 (90,2%) Patienten anhand des Goldstandards nämlich der ERCP und deren Diagnosekriterien gestellt. Bei 4 (9,8%) Patienten wurde die Erkrankung histopathologisch mittels Leberbiopsie diagnostiziert (vgl. Grafik 9 und Tabelle 17 im Anhang).

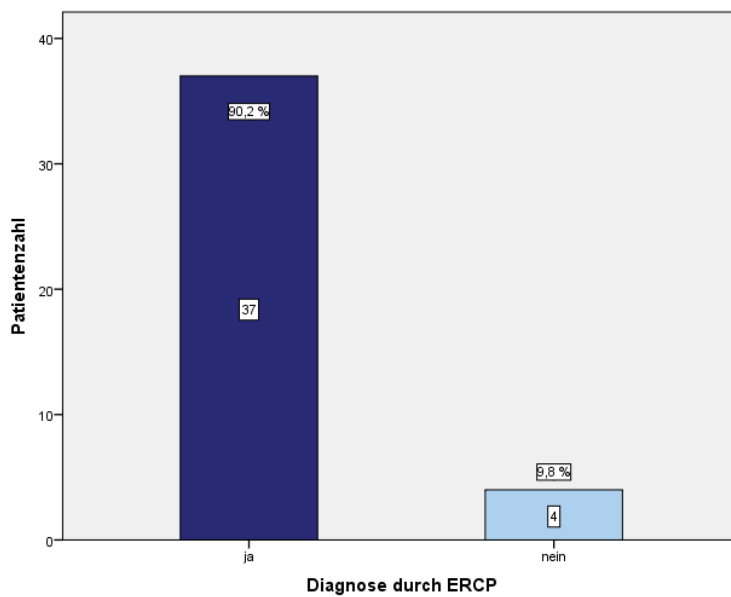
Ferner konnten bei Durchführung der ERCP folgende Veränderungen (Mehrfachnennungen möglich) detektiert werden. Bei 95,1% wurden Rarefizierungen der peripheren intrahepatischen Gallengänge, sowie Stenosen gefunden. Bei 51,2% der Patienten

konnten Casts in den Gallengängen gefunden werden und bei 56,1% wurden Veränderungen des Ductus hepaticus gefunden. Sludge in den Gallengängen wurde in 46,3% nachgewiesen. Lediglich in 2,4% (1 von 41 Patienten) der Fälle wurden Mikroabszesse im ERCP Befund dokumentiert (vgl. Tabelle 3).

Innerhalb der gleichen ERCP-Untersuchung wurden therapeutische Maßnahmen als Konsequenz der erhobenen Befunde eingeleitet. Dabei erhielten 68,3% der Patienten eine Papillotomie und 85,4% einen oder mehrere Säuberungen der Gallengänge mittels einfachem oder mehrfachem Ballondurchzug und gegebenenfalls Cast-Entfernungen. 15% aller Patienten, die eine ERCP erhielten, wurden vorübergehend mittels einer nasobiliären Spüldrainage therapiert. 15% aller Patienten wurden mit Ursodesoxycholsäure behandelt. Insgesamt erhielten 20% eine Plastikstentimplantation ins Gallengangssystem (vgl. Tabelle 4).



*Abbildung 1: KM-Aussparungen im DHC (Casts entsprechend) und KM-Aussparungen in den peripheren Gallenwegen; segmental dilatierte Gallenwege; Führungsdraht liegend; Geblockter Extraktionsballon im DHC*



Grafik 9: Balkendiagramm Diagnose durch ERCP

ERCP Befund	Casts	Rarefizierung, Stenosen peripher	Veränderungen Ductus hepaticus	Mikroabs- zesse	Sludge
<b>Patientenanzahl Gesamt (n=41)</b>	21	39	23	1	19
<b>Prozent</b>	<b>51,2%</b>	<b>95,1%</b>	<b>56,1%</b>	<b>2,4%</b>	<b>46,3%</b>

Tabelle 3: ERCP - Befunde Veränderungen SC-CIP (Mehrfachnennung möglich)



<b>Therapie- form</b>	<b>Papillotomie</b>	<b>Entfernung Casts und Sludge</b>	<b>Spüldrainage nasobiliär</b>	<b>Stentimplantation</b>	<b>UDCA</b>
<b>Patientenan- zahl Gesamt n=41</b>	28	35	6	8	6
<b>Prozent</b>	<b>68,3%</b>	<b>85,4%</b>	<b>15%</b>	<b>20%</b>	<b>15%</b>

*Tabelle 4: ERCP - Therapie SC-CIP (Mehrfachnennung möglich)*

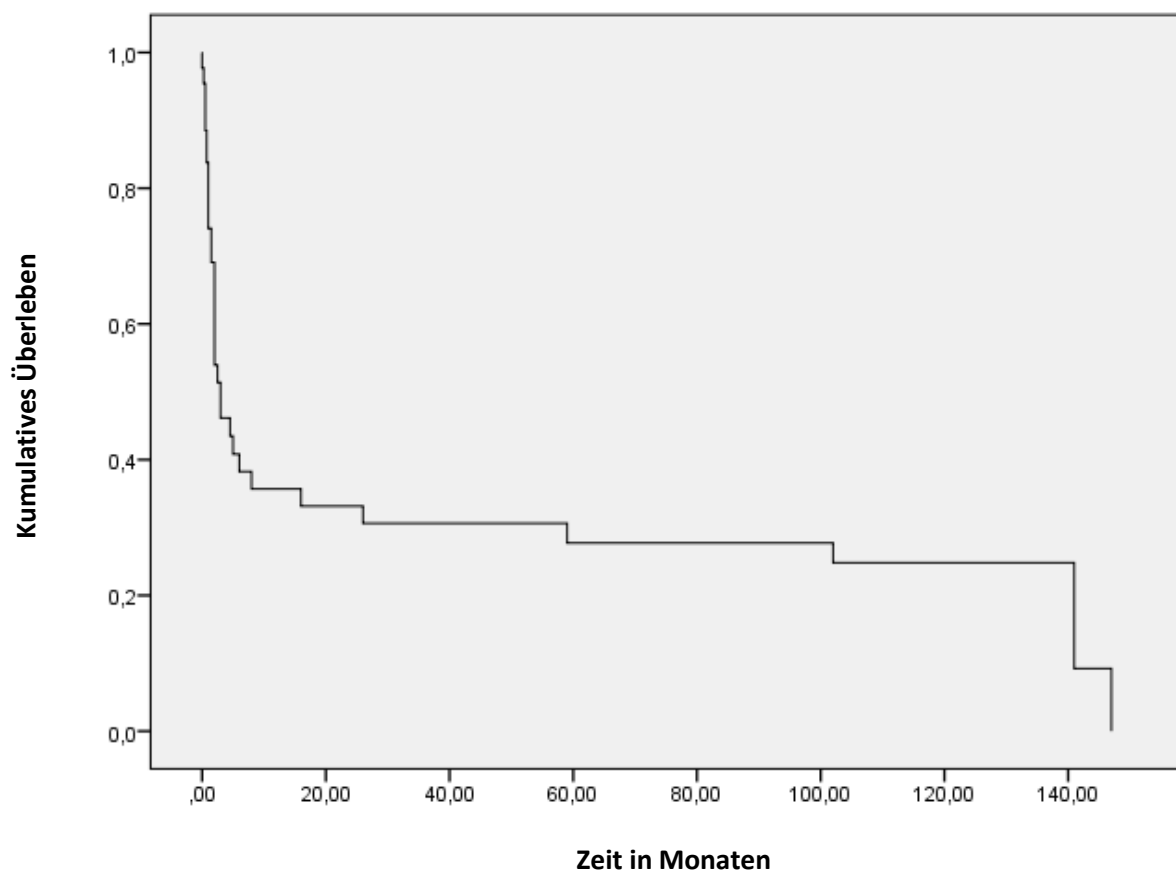
### 3.1.6 Letalität und Überlebensdauer

Vom gesamten Patientenkollektiv (n=41) konnten Daten bezüglich Letalität und Überlebensdauer nach Diagnose einer SC-CIP gewonnen werden. Die mittlere Überlebenszeit nach Diagnosestellung der SC-CIP lag bis einschließlich Dezember 2016 bei 35,4 Monaten. Die kürzeste Überlebensdauer betrug 0,01 Monate, die längste 147 Monate. Es verstarben innerhalb der ersten 6 Monate insgesamt 25 Patienten (60,9%). Ein weiterer Patient (2,4%) verstarb innerhalb des ersten Jahres nach Diagnose der SC-CIP (vgl. Grafik 10 und Tabelle 6,7 sowie 19 im Anhang).

Im gesamten Nachbeobachtungszeitraum bis Dezember 2016 verstarben 31 von 41 Patienten (75,6%). Die häufigste ermittelbare Todesursache (n=30) war die Sepsis mit Multiorganversagen (siehe Tabelle 5). Ferner erhielten insgesamt 11 von 41 Patienten (26,8%) eine Lebertransplantation als Folge der Diagnose SC-CIP. Hinsichtlich des Überlebens zeigt sich dabei eine signifikante ( $p=0,044$  – siehe Tabelle 22 im Anhang) Verbesserung des Überlebens bei erfolgter LTx (vgl. Tabelle 8 und Grafik 11) im Vergleich zu den Patienten ohne LTx.

Todesursachen	Anzahl	Prozent
Herzinsuffizienz	2 / 30	6,7%
Hirnfunktionsstörung	1 / 30	3,3%
ICB	1 / 30	3,3%
Leberversagen	2 / 30	6,7%
Myokardinfarkt	1 / 30	3,3%
n.n.b.	1 / 30	3,3%
Sepsis / Multiorganversagen	22 / 30	73,4%

Tabelle 5: Todesursachen



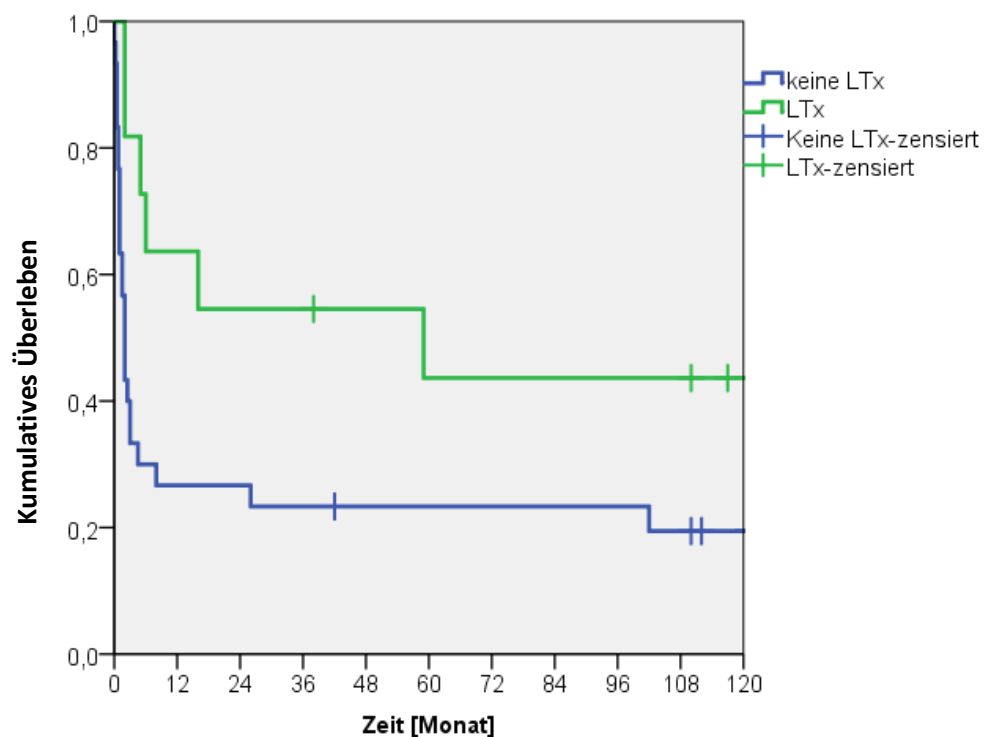
Grafik 10: Kumulatives Überleben in Monaten aller Patienten (n=41)

Überleben in Monaten	Mittelwert	Minimum	Maximum	Median
N=41	35,37	0,01	147	3,0

Tabelle 6: Überleben in Monaten nach Diagnose

Gesamtüberleben (n=41)	Prozent
1 Jahr	36,6%
2 Jahre	34,1%
3 Jahre	31,7%
5 Jahre	29,3%
7 Jahre	29,3%
10 Jahre	26,8%

Tabelle 7: Gesamtüberleben im Verlauf der Jahre (follow up)



Grafik 11: Kaplan Meier Kurve mit und ohne LTx (LTx n=11; keine LTx n=30)

Überleben	Ohne LTx (n=30)	Mit LTx (n=11)
1 Jahr	26,6%	63,6%
2 Jahre	26,6%	54,5%
3 Jahre	23,3%	54,5%
5 Jahre	23,3%	45,5%
7 Jahre	23,3%	45,5%
10 Jahre	20,0%	45,5%

*Tabelle 8: Überleben mit und ohne LTx*

## 3.2 Labordaten

### 3.2.1 Mittelwerte, Median, Maxima, Minima, Steigung und Tage bis Maxima

Die Ermittlung der Mittelwerte der einzelnen Laborparameter erfolgte durch Mittelung der tagesaktuellen Laborwerte jedes einzelnen Patienten. Ebenso wurden parallel jeweils das Maximum und das Minimum sowie der Median aus den Mittelwerten der einzelnen Tage bestimmt. Darüber hinaus wurde zur analytischen Dokumentation des gesamten Laborverlaufs aufgrund des nicht regelmäßig übereinstimmenden Zeitpunktes der Bestimmung bei den verschiedenen Patienten, die Steigung der Regressionsgeraden gewählt. Hierzu wurden für die Labordaten jedes Patienten ein Scatterplot erstellt und daraus eine lineare Regressionsgerade erstellt, deren Steigung den jeweiligen ansteigenden oder sinkenden Verlauf des Laborwertes über die Zeit darstellt. Daraus wurden dann ebenfalls Mittelwert, Median, Maximum und Minimum für die gesamte Studienpopulation ermittelt.

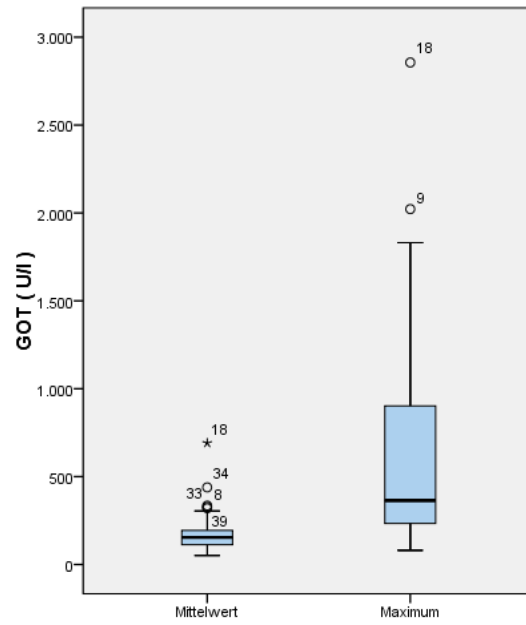
Zur Beschreibung des Laborverlaufs wurden zum einen die Tage bis zum Erreichen des individuellen Maximums oder Minimums des Parameters und zum anderen die Anzahl der Tage bis zum Über- oder Unterschreiten der jeweiligen individuellen Normwertgrenze ermittelt. So wurden die am UKR angewandten Höchst- und Untergrenzen, abhängig vom jeweiligen Geschlecht, verwendet. Eine Berücksichtigung der Altersgrenze war auf Grund der Altersstruktur der Studienpopulation nicht erforderlich. Bei der Interpretation dieser Werte muss berücksichtigt werden, dass Tag 1 den jeweiligen Aufnahmetag auf die Intensivstation beschreibt. Ebenfalls wurden aus diesen individuellen Werten dann im weiteren Verlauf der Mittelwert, der Median, Minimum und Maximum ermittelt. Weiterhin wurden zur Vermeidung falscher Mittelwerte die Tage ohne Bestimmung des jeweiligen Laborparameters entsprechend verzeichnet und durch systematischen Ausschluss nicht gewertet.

Im Folgenden erfolgte eine tabellarische Gesamtübersicht der erhobenen Einzelparameter (vgl. Tabellen 9 sowie 23 – 40 im Anhang). Darüber hinaus sind die einzelnen Laborparameter graphisch dargestellt. Zusammenfassend zeigte sich für die cholestatischen Parameter (AP,  $\gamma$ -GT, Gesamtbilirubin) je eine Zunahme der Werte im Gesamtverlauf. Die Transaminasen zeigen dagegen nur eine diskrete Veränderung über die

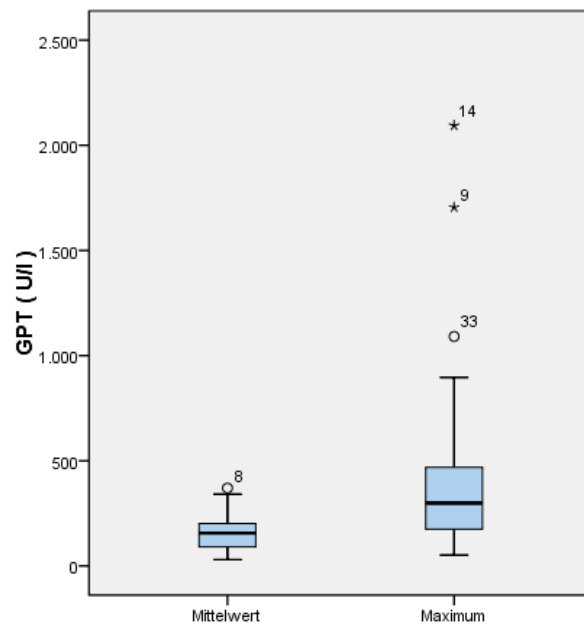
komplette Messdauer. Die Lebersynthesefunktion, gemessen an der CHE nahm insgesamt über den Gesamtverlauf ab, während die INR gleichbleibend war. CRP und LDH nahmen über den Verlauf in unterschiedlicher Größe ab.

	Mittelwert gesamt	Mittleres Maximum	Tage bis Maximum	Mittleres Minimum	Absolutes Maximum	Steigung Regressionsgerade
GOT	180,2 U/l	621,9 U/l	14,4 d	49,0 U/l	2856 U/l	- 2,8 U/l
GPT	155,8 U/l	419,0 U/l	16,8 d	40,4 U/l	2094 U/l	+ 2,0 U/l
AP	663,4 U/l	1286,3 U/l	30,1 d	181,4 U/l	8133 U/l	+ 22,0 U/l
Bilirubin gesamt	6,5 mg/dl	12,0 mg/dl	26,2 d	1,7 mg/dl	37,6 mg/dl	+ 0,33 mg/dl
γ-GT	758,5 U/l	1020,6 U/l	29,3 d	486,6 U/l	4812,0 U/l	+ 10,7 U/l
CHE	3105,9 U/l	5062,5 U/l	17,9 U/l	2103,7 U/l	453,0 U/l	- 58,4 U/l
CRP	137,3 mg/dl	264,8 mg/dl	12,3 d	36,8 mg/dl	482 mg/dl	- 0,80 mg/dl
LDH	308,7 U/l	750,1 U/l	9,1 d	228,8 U/l	2528,0 U/l	- 4,8 U/l
INR	1,19	1,56	13,6 d	1,0	3,07	0,0

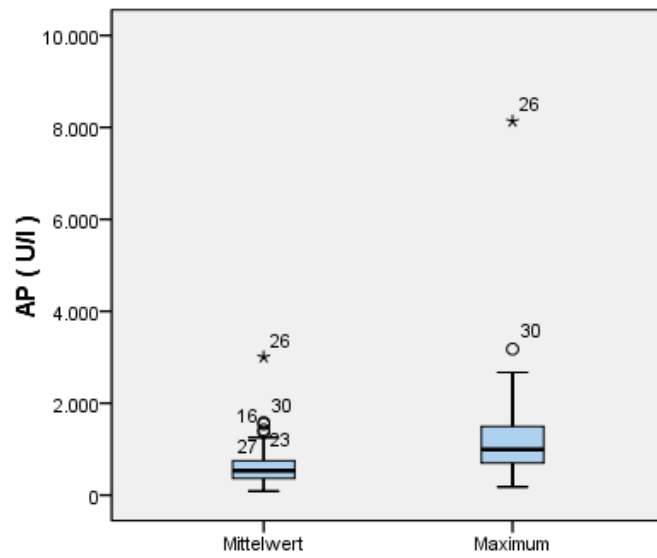
Tabelle 9: Gesamtübersicht Labordaten



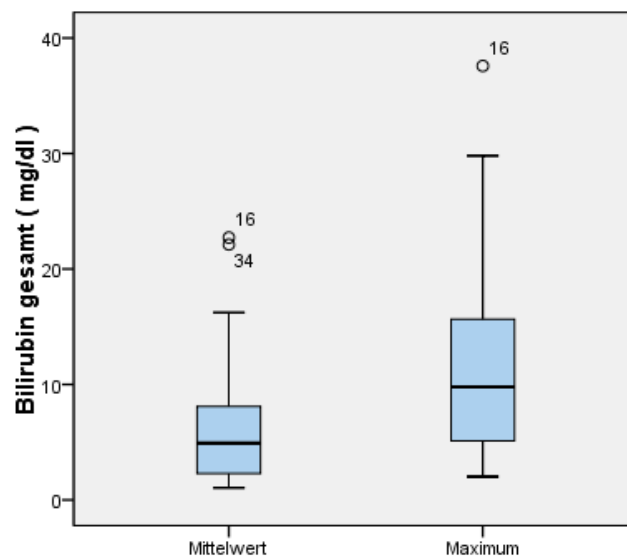
Grafik 12: Boxplot - Gesamtkollektiv Mittelwert und Maximum der GOT



Grafik 13: Boxplot - Gesamtkollektiv Mittelwert und Maximum der GPT

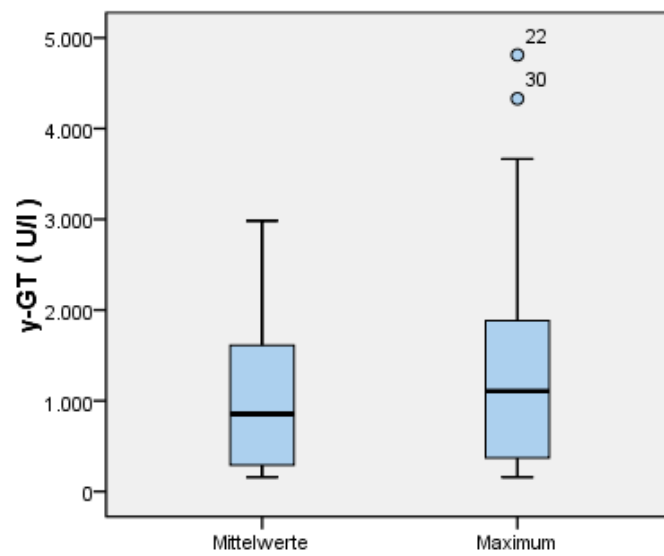


Grafik 14: Boxplot - Gesamtkollektiv Mittelwert und Maximum der AP

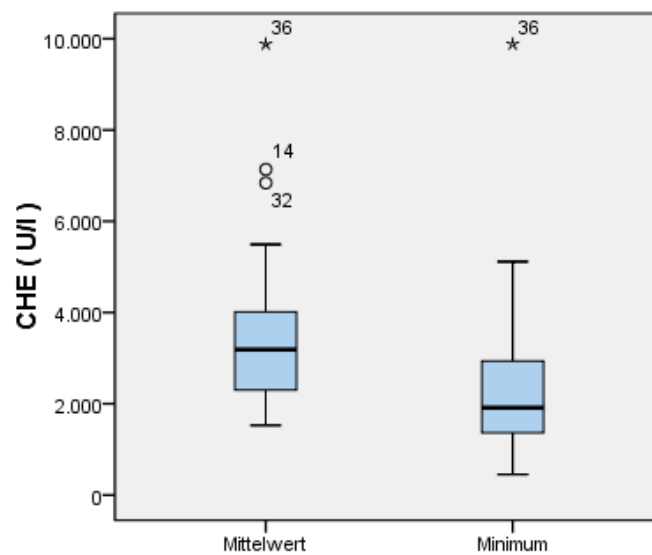


Grafik 15: Boxplot - Gesamtkollektiv Mittelwert und Maximum des Bilirubins gesamt

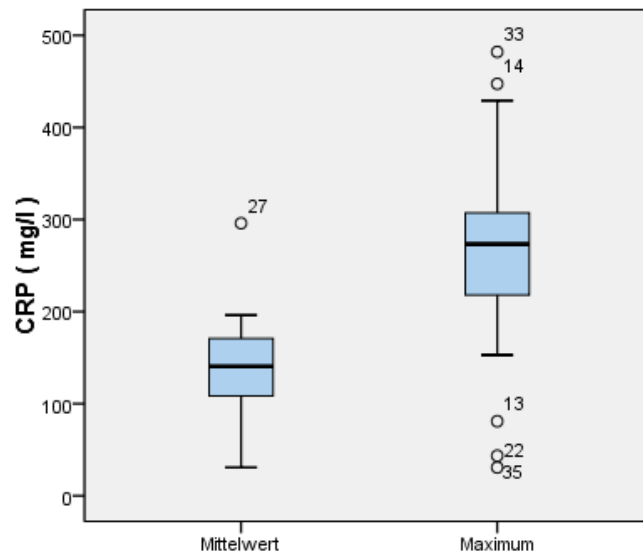




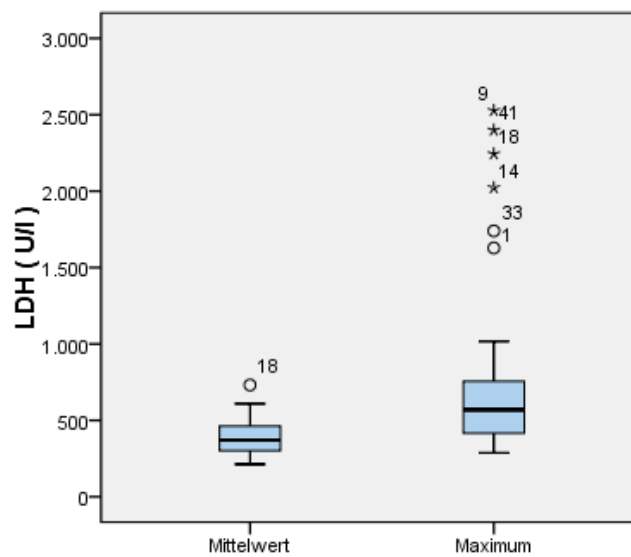
Grafik 16: Boxplot - Gesamtkollektiv Mittelwert und Maximum der  $\gamma$ -GT



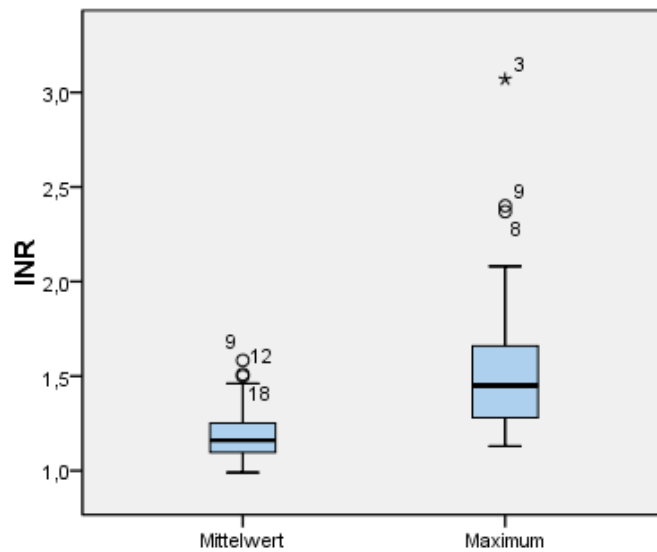
Grafik 17: Boxplot - Gesamtkollektiv Mittelwert und Minimum der CHE



Grafik 18: Boxplot - Gesamtkollektiv Mittelwert und Maximum der CRP



Grafik 19: Boxplot - Gesamtkollektiv Mittelwert und Maximum der LDH



Grafik 20: Boxplot - Gesamtkollektiv Mittelwert und Maximum der INR

### 3.2.1.1 Zeitraum bis Überschreiten / Unterschreiten des Normwertes und Anzahl Tage über Norm der einzelnen Laborparameter

Im Folgenden wurden zur Darstellung der Laborverläufe die Anzahl der Tage bis zum Erreichen und Über-/ Unterschreiten des oberen oder unteren Grenzwertes (UNL: upper limit of normal; LLN: lower limit of normal) am UKR analysiert. Aus den gemessenen Werten für jeden einzelnen Studienpatienten wurde der Mittelwert gebildet (vgl. Tabellen 10 sowie 41 - 58 im Anhang). Anzumerken ist dabei die reduzierte Anzahl an Messungen und gemessenen Patienten bei der  $\gamma$ -GT.

	Mittelwert – Dauer (Tage) bis Erreichen ULN / LLN	Mittelwert – Anzahl der Tage über/unter ULN / LLN
GOT	2,3 d	22,4 d
GPT	5,5 d	19,5 d
AP	9,9 d	17,3 d
Bilirubin gesamt	4,6 d	24,0 d
γ-GT	17,8 d	3,7 d
CHE	4,7 d	8,3 d
CRP	1,6 d	30,0 d
LDH	3,0 d	15,8 d
INR	3,6 d	15,7 d

*Tabelle 10: Gesamtübersicht Zeitraum bis ULN/LLN und Anzahl Tage über ULN/LLN*

### 3.2.2 Direkter Vergleich Labordaten Aufnahmetag versus Tag der Diagnose

Im Folgenden wurden die Mittelwerte der erhobenen Laborparameter jeweils vom Aufnahmetag auf die Intensivstation (Tag 1), denen des jeweiligen individuellen Tages der Diagnosestellung der SC-CIP direkt gegenübergestellt (vgl. Tabellen 11 sowie 59 – 61 im Anhang). So zeigte sich zusammenfassend eine deutlich ausgeprägte Steigerung der Cholestase sowie des CRP im Beobachtungszeitraum. Die Lebersynthese gemessen an der CHE ist im Verlauf regredient. Dagegen waren die Transaminasen latent rückläufig und die LDH um ein Drittel abgefallen. Die extrinsische Gerinnung, repräsentiert durch die INR, ist unverändert. Ferner ließ sich eine Erhöhung der Transaminasen gegenüber dem ULN um den Faktor 3,5-3,7 messen, während die Cholestaseparameter wie AP, Bilirubin gesamt und γ-GT um den Faktor 6,5 -17 erhöht waren. Auch die Entzündungsparameter waren trotz stattgehabter Therapie progredient und am Diagnosetag um den Faktor 46 erhöht.

	Mittelwert Aufnahmetag	Mittelwert Diagnose SC-CIP	Veränderung Mittelwert Aufnahme zu Diagnose (%)	Veränderung zu ULN/LLN Aufnahme (%)	Veränderung zu ULN/LLN Diagnose (%)
GOT	186,5 U/l	177,8 U/l	- 4,7	+ 373,0	+ 355,6
GPT	177,7 U/l	175,0 U/l	- 1,5	+ 355,4	+ 350,0
AP	168,8 U/l	882,2 U/l	+ 422,6	+ 24,1	+ 648,7
Bilirubin gesamt	2,18 mg/dl	10,7 mg/dl	+ 390,8	+ 218,0	+1070,0
γ-GT	221,0 U/l	1025,7 U/l	+ 364,1	+ 368,3	+ 1709,5
CHE	6073,6 U/l	4369,3 U/l	- 28,1	- 13,2	- 37,6
CRP	70,7 mg/dl	139,2 mg/dl	+ 96,9	+ 2356,7	+ 4640,0
LDH	429,1 U/l	303,4 U/l	- 29,3	+ 171,6	+ 121,4
INR	1,22	1,22	0,0	+ 6,1	+6,1

*Tabelle 11: Vergleich Mittelwerte Labordaten Aufnahmetag gegenüber Tag der Diagnose SC-CIP, Veränderung, Veränderung zu ULN/LLN*

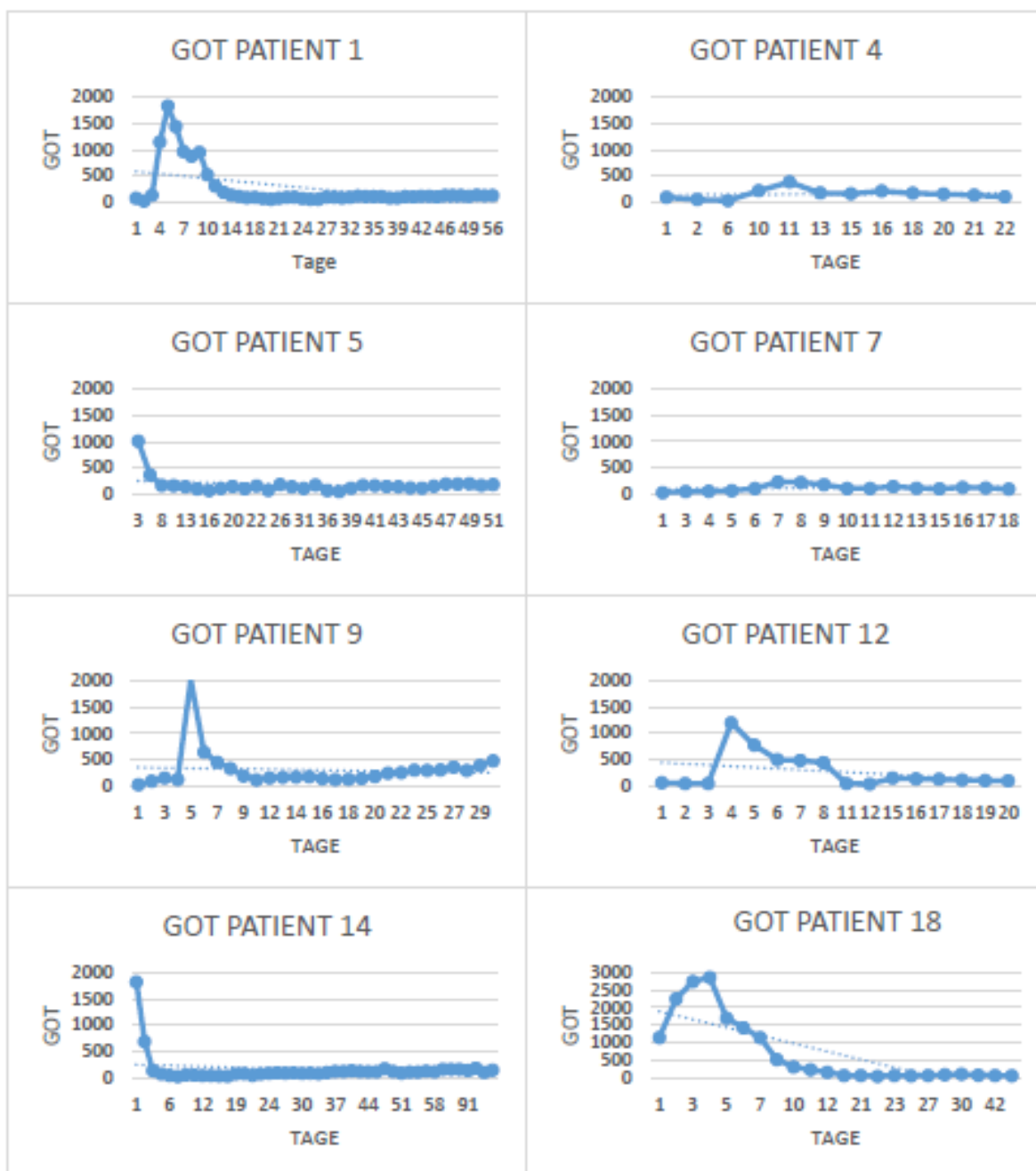
### 3.2.3 Graphische Darstellung der Laborverläufe

Im Folgenden wurden die Laborparameter GOT, GPT, AP, Bilirubin und CRP jedes einzelnen Patienten vom Tag der Aufnahme auf eine der Intensivstationen des UKR bis zur Diagnosestellung der SC-CIP graphisch dargestellt. Diese wurden anschließend nach rein subjektiven optischen Gesichtspunkten in verschiedene Typgruppen klassifiziert.

### 3.2.3.1 GOT

#### 3.2.3.1.1 Eingipfeliger Verlauf vom frühen Typ

Im Folgenden wurden diejenigen Graphen zu einem Subtyp zusammengefasst, die nur einen Gipfel aufwiesen und diesen innerhalb der ersten 50% der Tage bis zur Diagnose der SC-CIP erreichten.



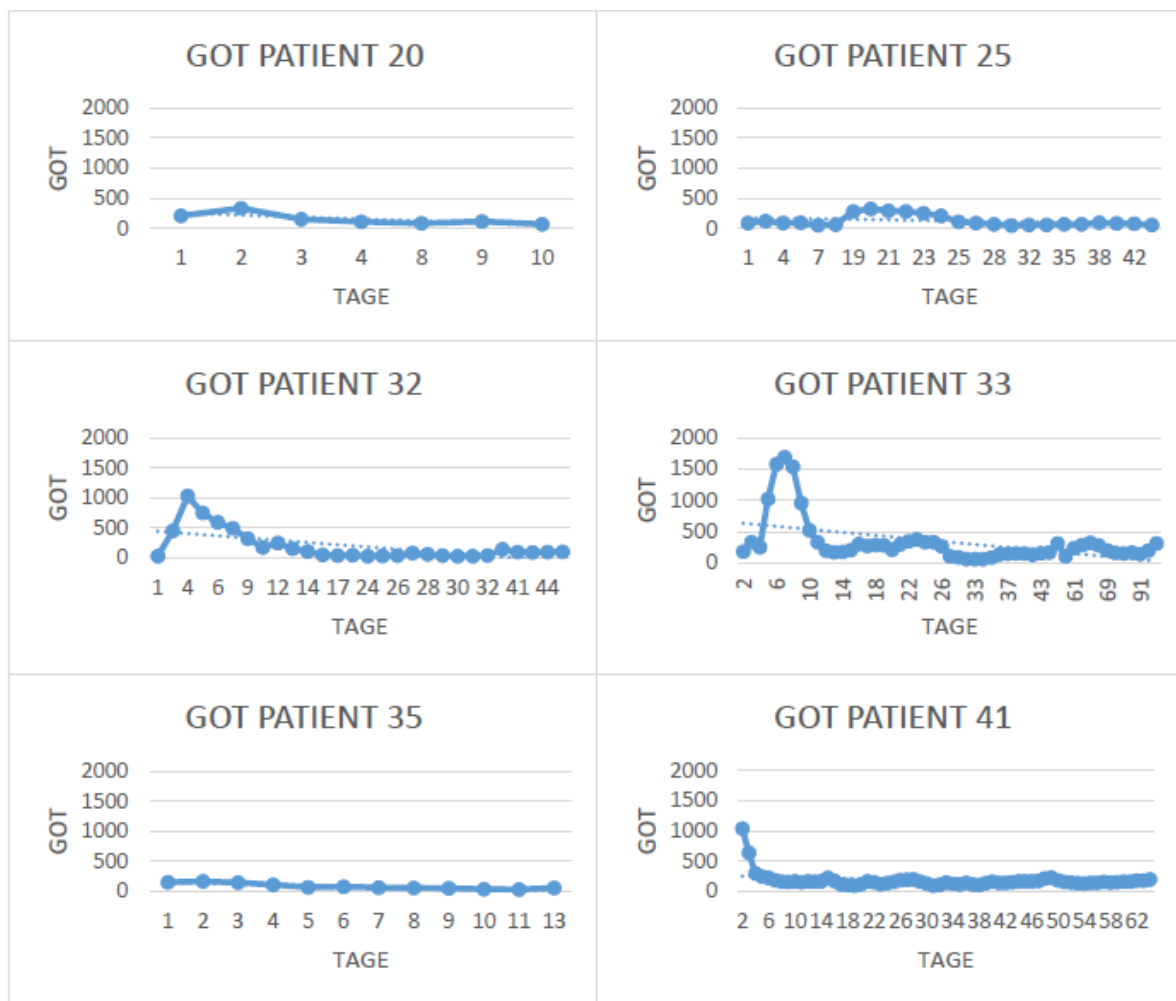


Abbildung 2: Laborverläufe - Eingipfelig mit frühem Peak - GOT (U/l) Patient 1,4,5,7,9,12,14,18,20,25,32,33,35,41

### 3.2.3.1.2 Eingipfliger Verlauf vom späten Typ

Graphen diesen Typus wiesen einen Gipfel des Laborparameters auf und erreichten diesen in den zweiten 50% der Messperiode.

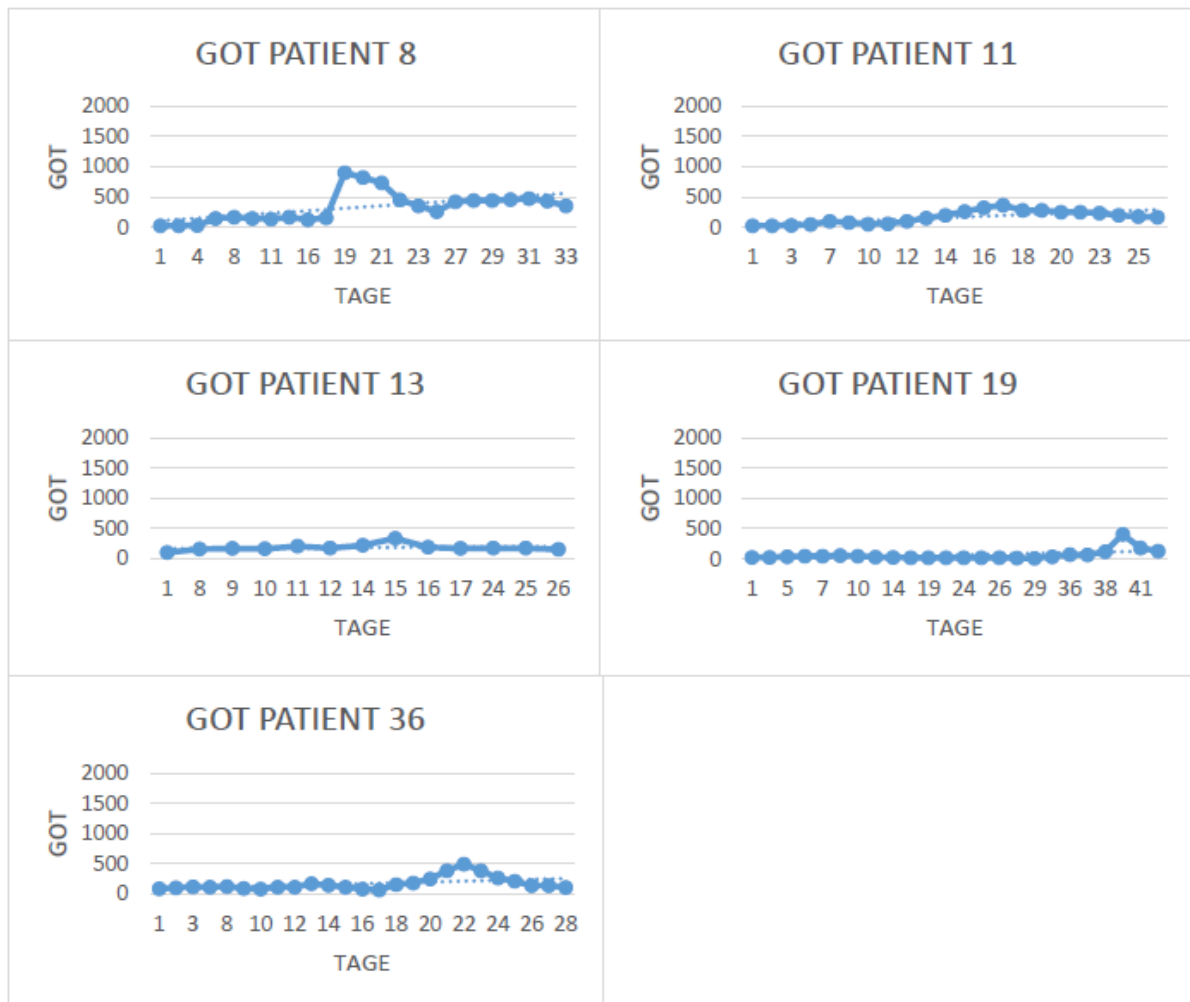
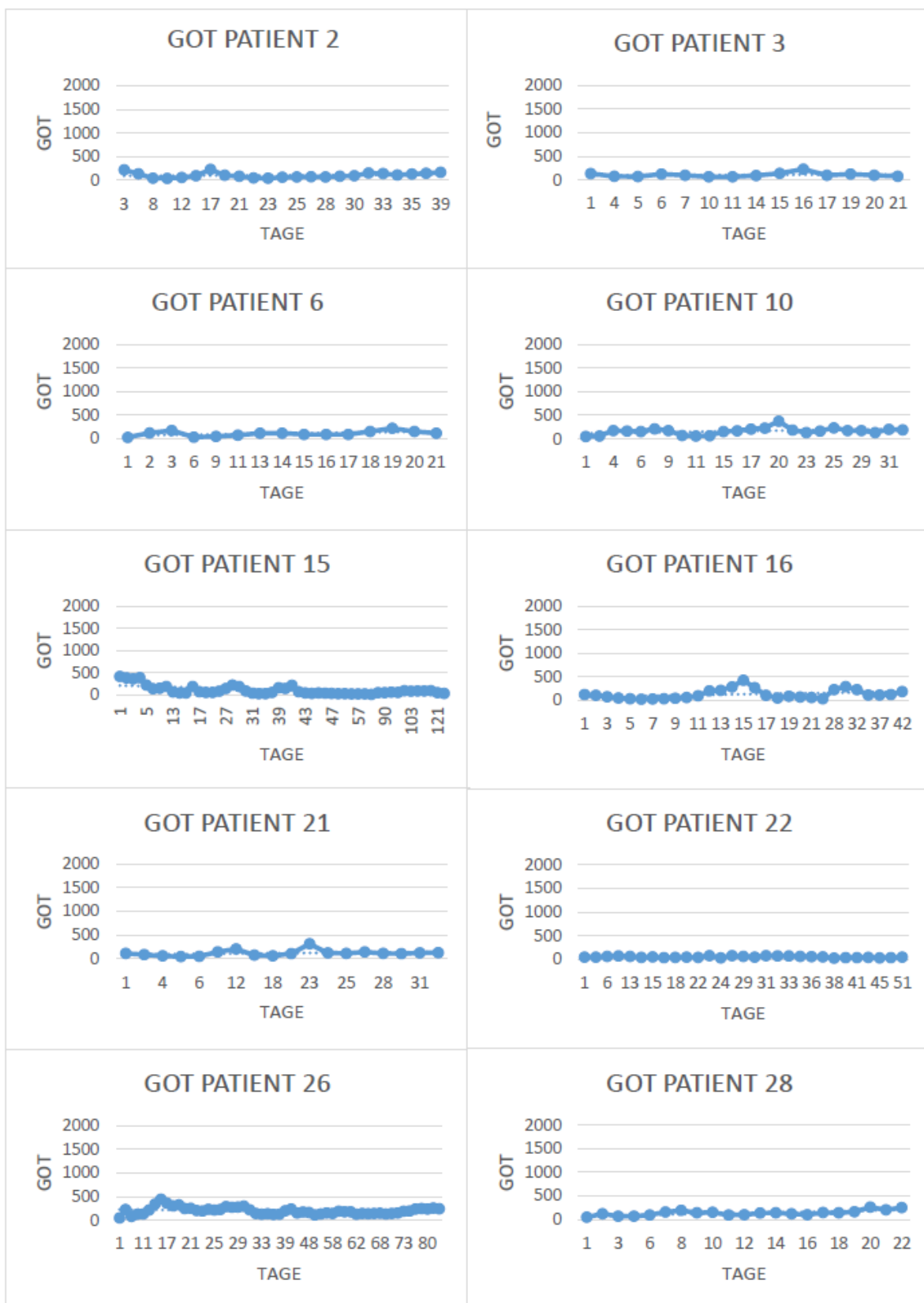


Abbildung 3: Laborverläufe - Eingipflig mit spätem peak - GOT (U/l) Patient 8,11,13,19,36

### 3.2.3.1.3 Mehrgipfliger und undulierender Verlauf

Laborverläufe, die mehrere Gipfel oder einen wellenförmigen Verlauf aufwiesen, wurden zu einer Gruppe zusammengefasst.





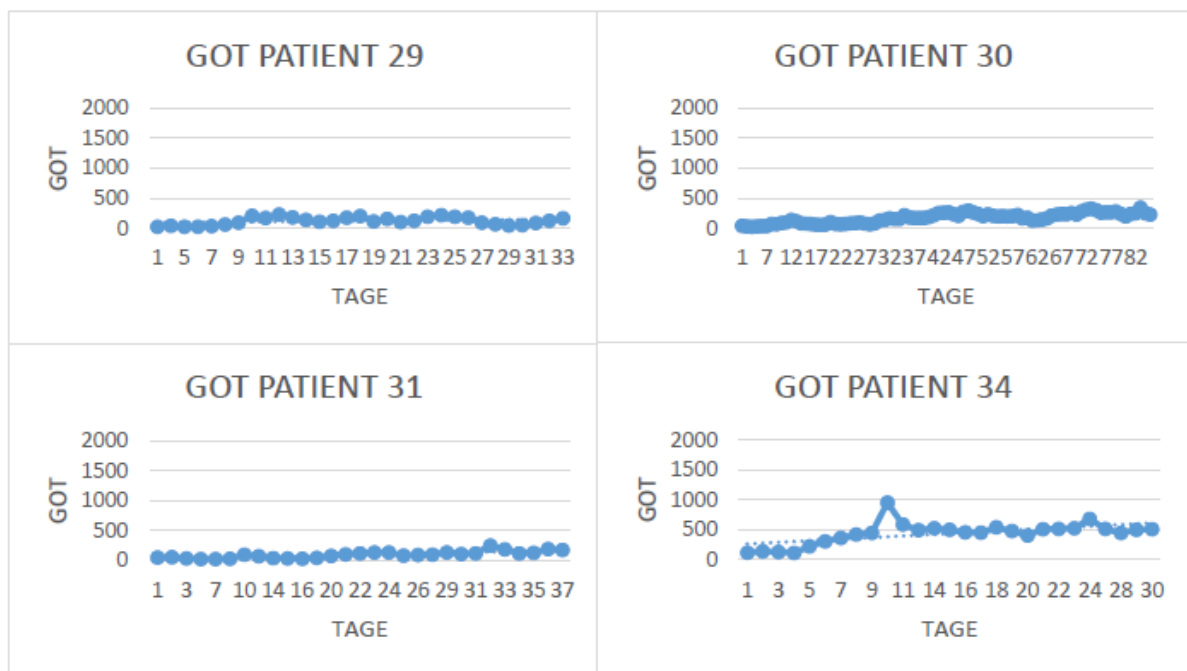
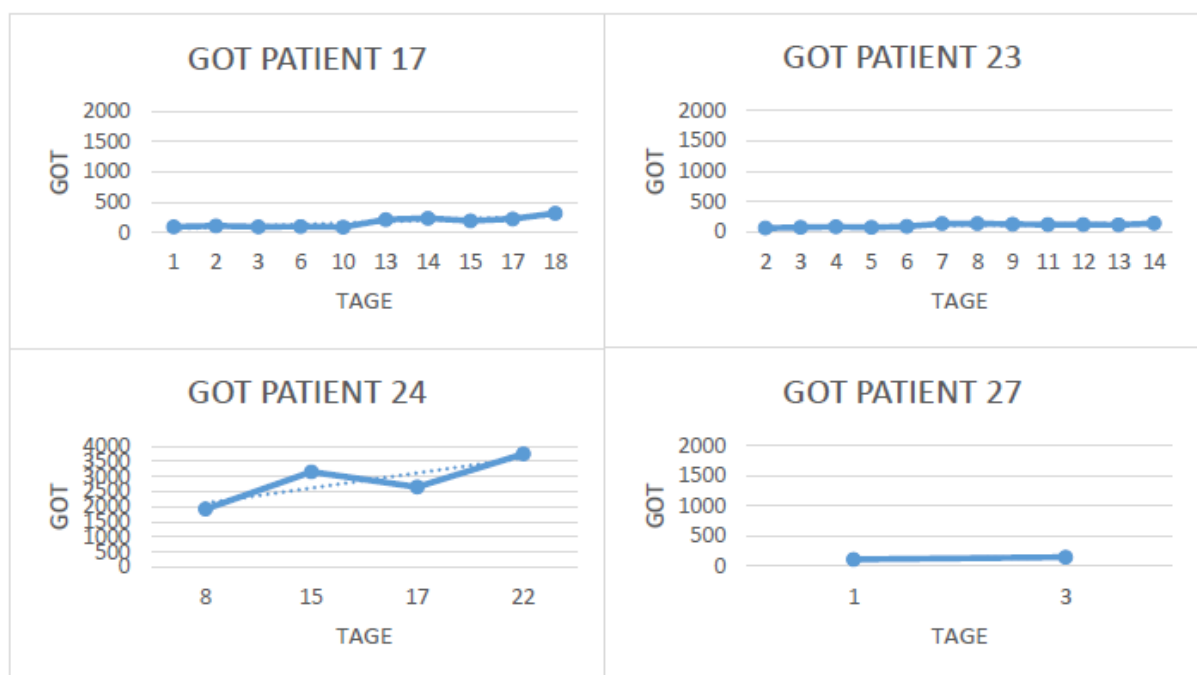


Abbildung 4: Laborverläufe - Mehrgipfelig / undulierend - GOT (U/l) 2,3,6,10,15,16,21,22,26,28,29,30,31,34

### 3.2.3.1.4 Sonstige

In diese Gruppe wurden sämtliche, nicht eindeutig den bisherigen Gruppen zuzuordnende Laborverläufe zusammengefasst.



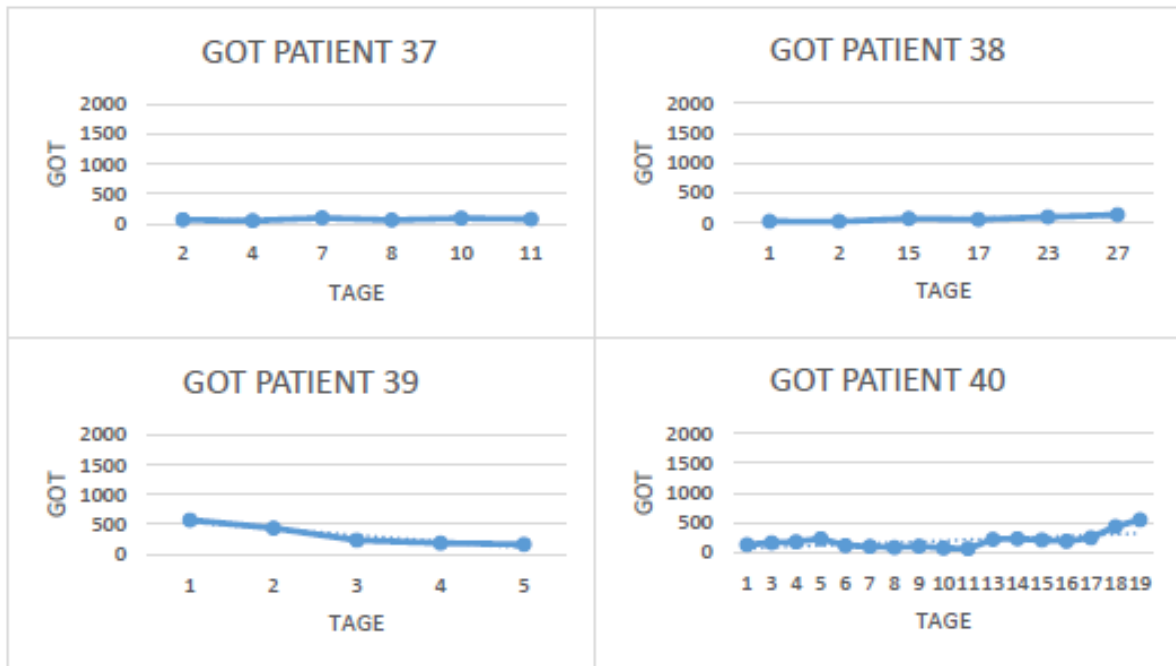
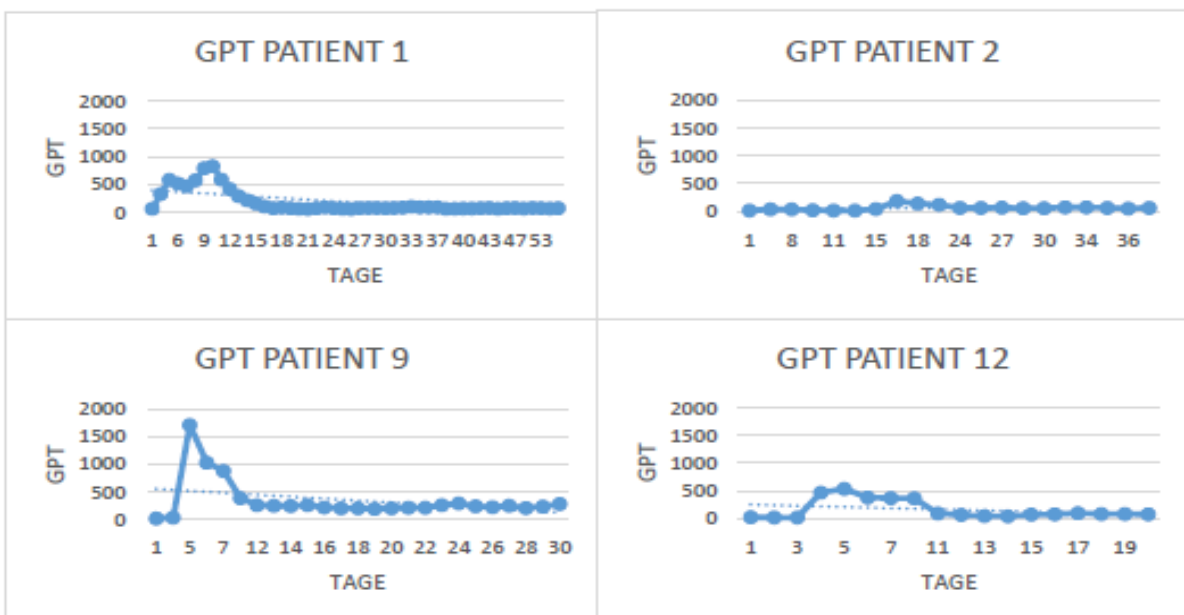


Abbildung 5: Laborverläufe sonstige -GOT (U/l) Patient 17,23,24,27,37,38,39,40

### 3.2.3.2 GPT

#### 3.2.3.2.1 Eingipfeliger Verlauf vom frühen Typ

Zusammengefasst wurden, ähnlich der Kriterien der GOT, alle Laborverläufe, die ihren Spitzenwert innerhalb der ersten 50% des Messzeitraums erreichten.



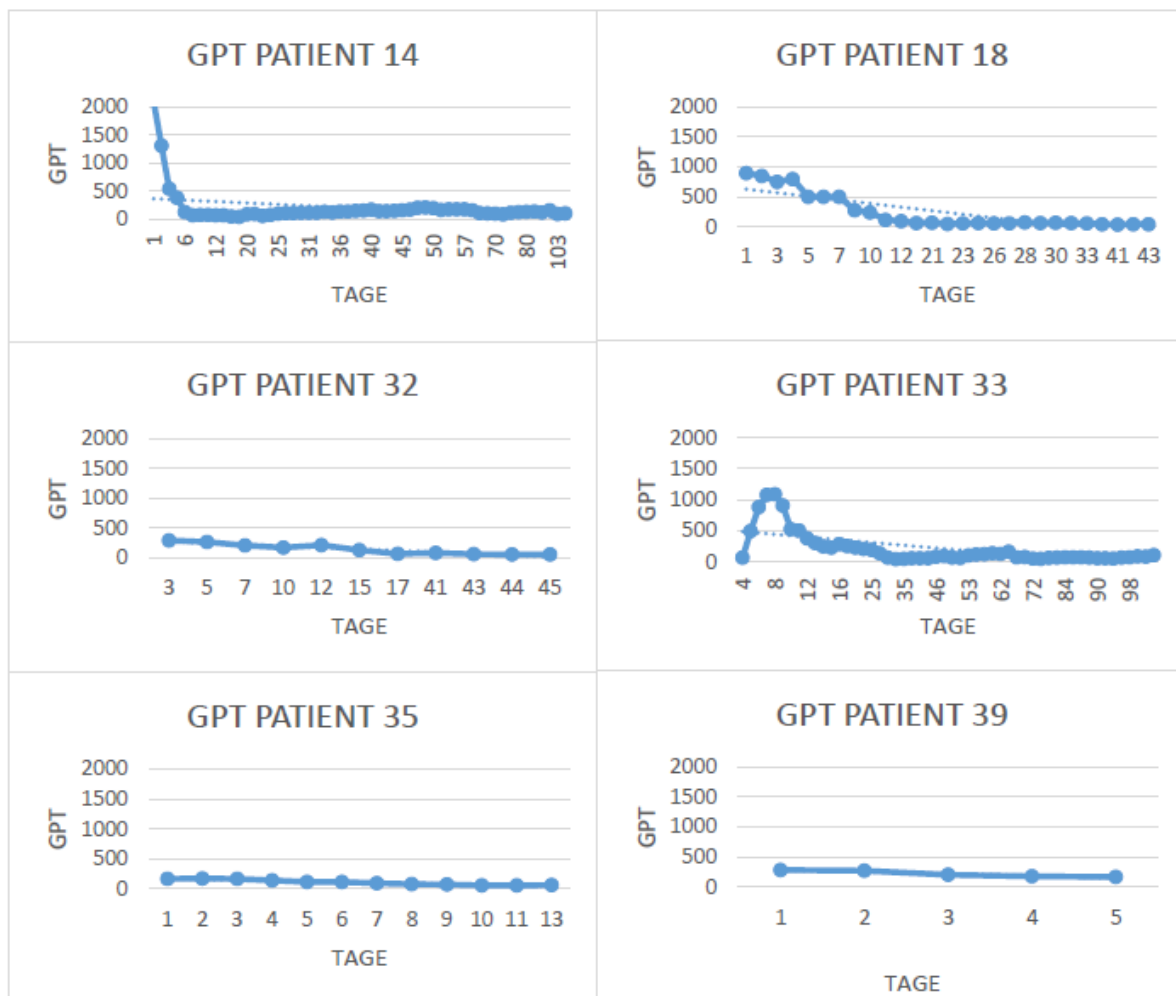
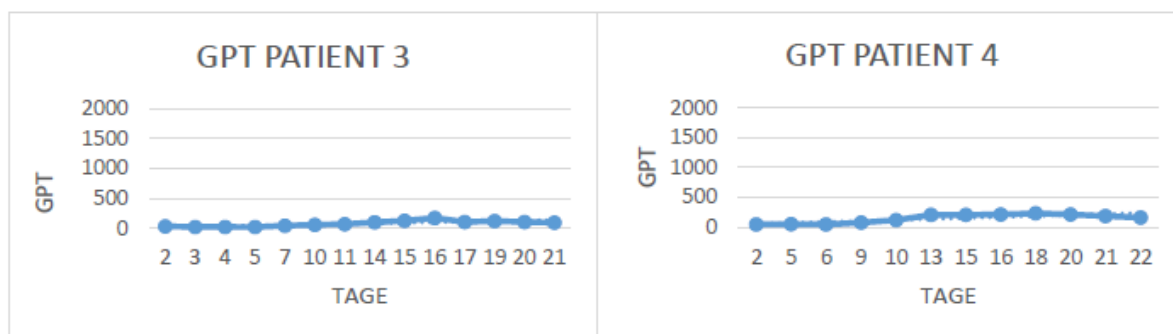


Abbildung 6 : Laborverläufe - Eingipflig mit frühem peak - GPT (U/l) Patient 1,2,9,12,14,18,32,33,35,39

### 3.2.3.2.2 Eingipfliger Verlauf vom späten Typ

Die Kriterien für diese Subgruppe waren ein eingipfliger Laborverlauf, deren peak innerhalb der zweiten Hälfte der Liegedauer bis zur Diagnose einer SC-CIP lag.



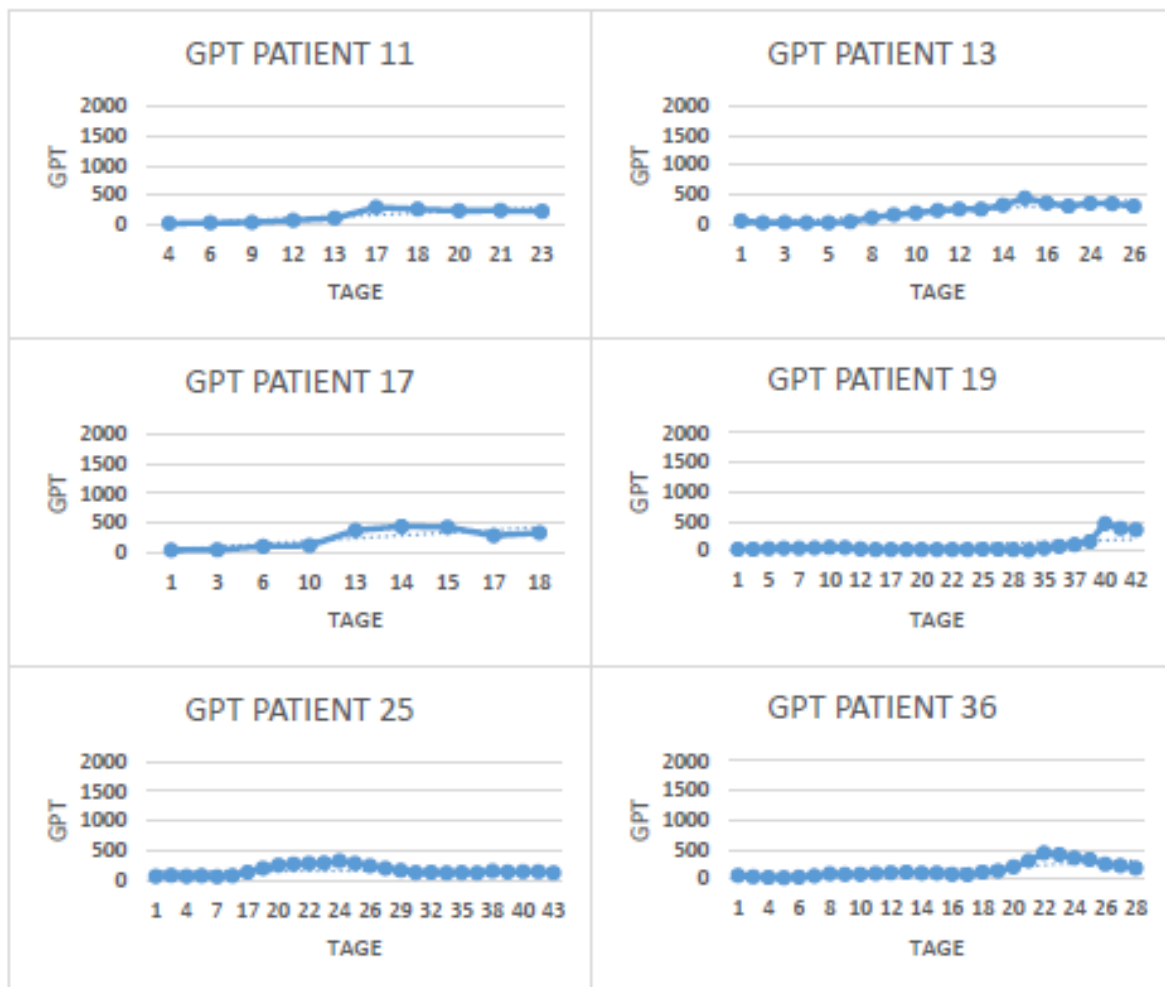
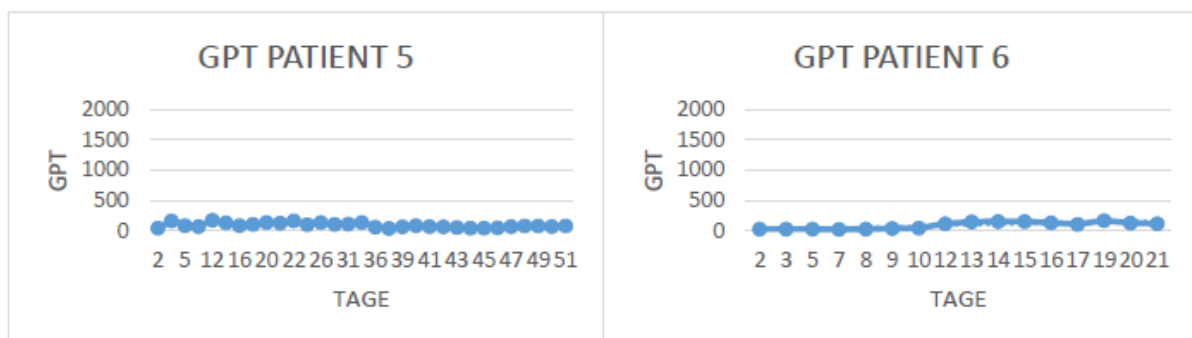
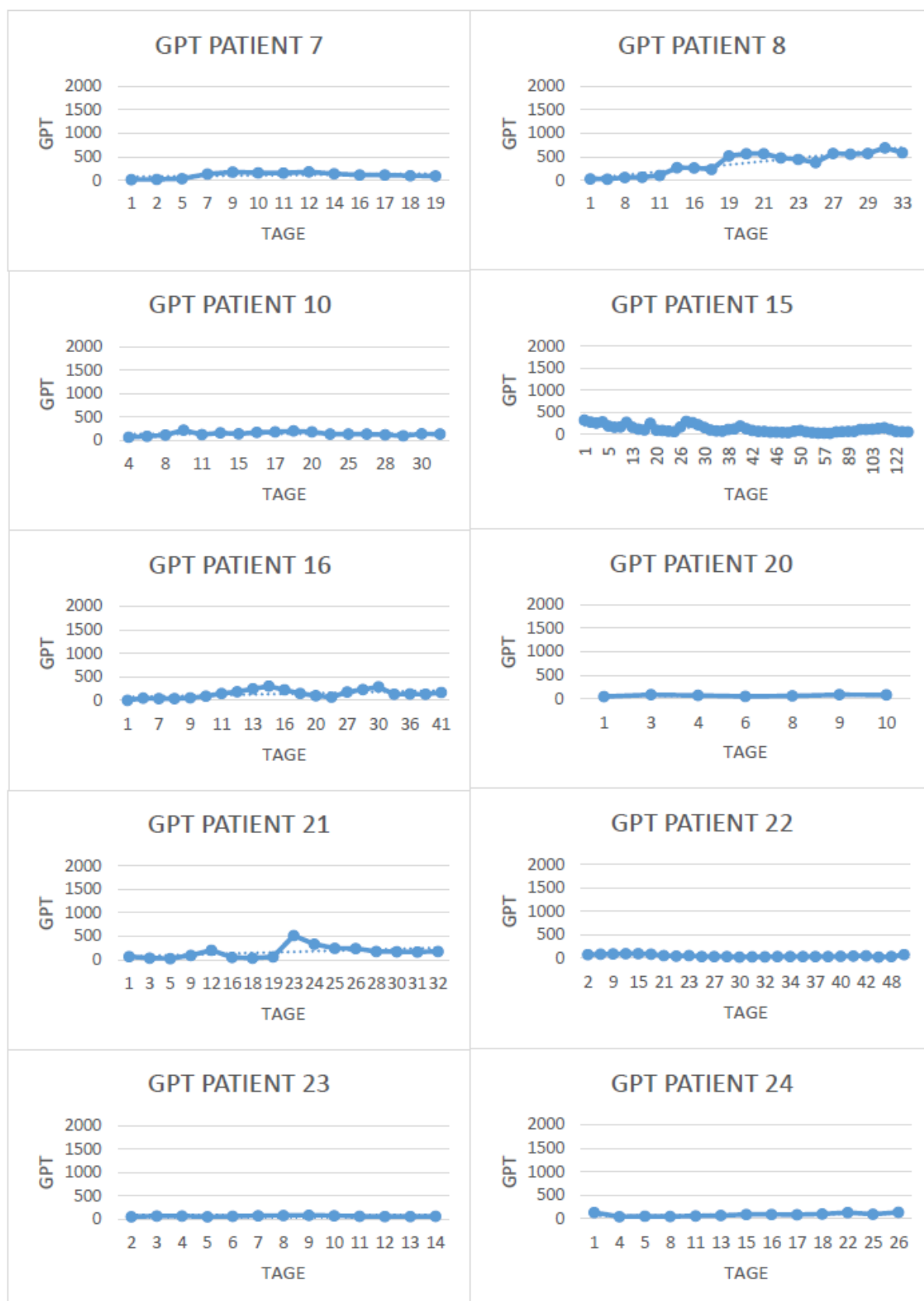


Abbildung 7: Laborverläufe - Eingipfelig mit spätem peak - GPT (U/l) Patient 3,4,11,13,17,19,25,36

### 3.2.3.2.3 Mehrgipfeliger und undulierender Verlauf

Die Subgruppe beinhaltet alle Laborverläufe der GPT, welche ein undulierendes oder ein mehrgipfeliges Erscheinungsbild aufweisen.





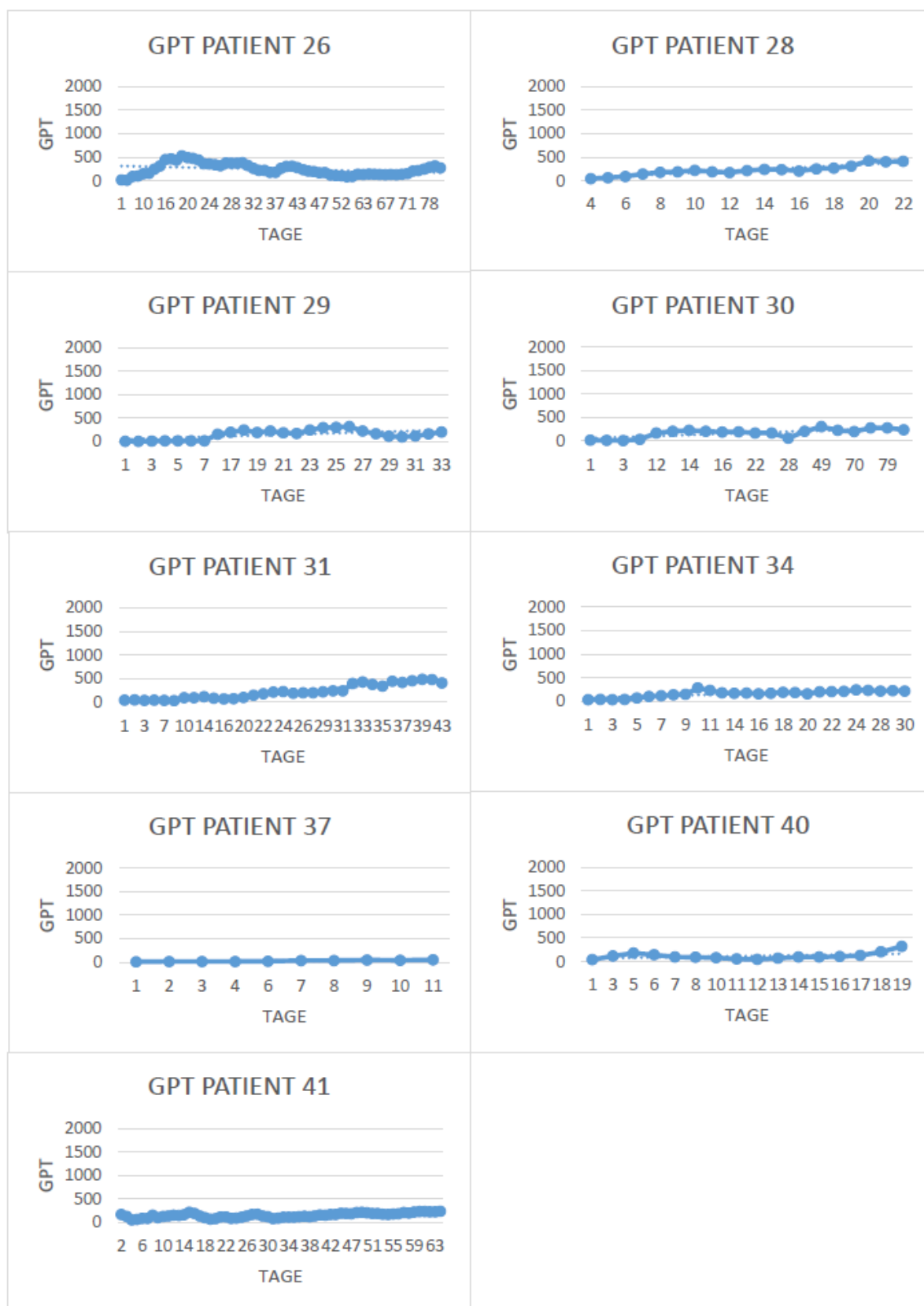


Abbildung 8: Laborverläufe - Mehrgipfelig / undulierend - GPT (U/I) Patient 5,6,7,8,10,15,16,20,21,22,23,24,26,28,29,30,31,34,37,40,41

#### 3.2.3.2.4 Sonstige

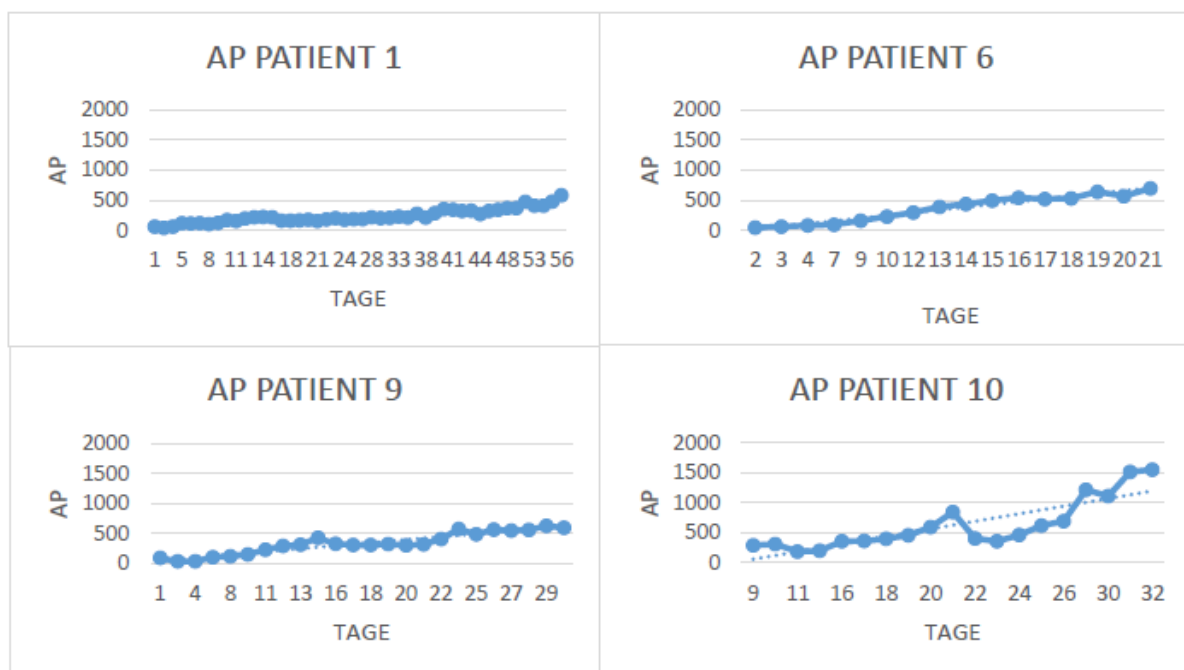
Zur Gruppe der sonstigen Laborverläufe wurden alle veranschlagt, die nicht passend zu den anderen Beschreibungen waren. Dies beinhaltet die Patienten 27 und 38, bei denen nur ungenügende Messdaten zur Verfügung standen.

#### 3.2.3.3 Alkalische Phosphatase (AP)

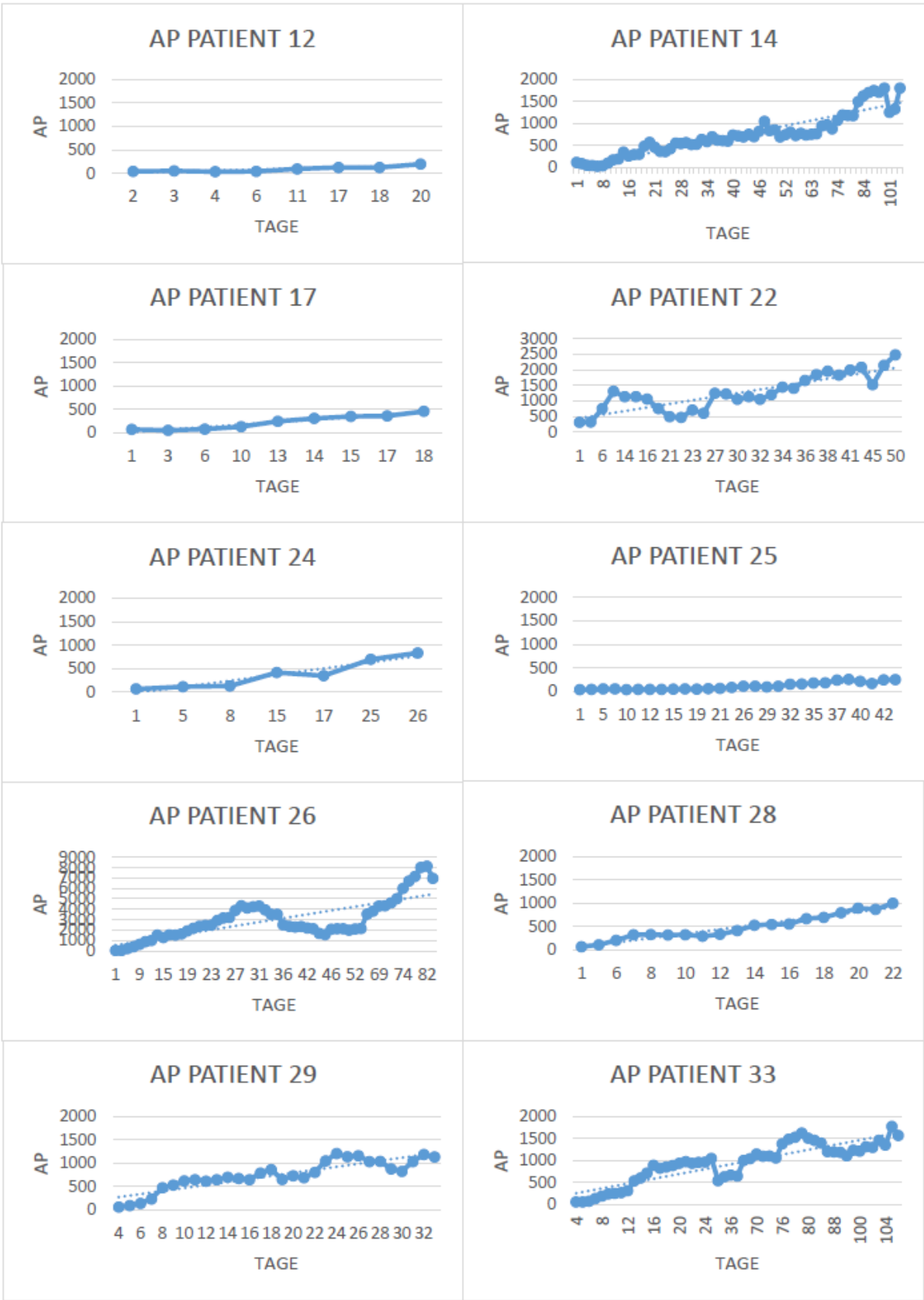
Die Graphen der AP sind nahezu ausschließlich progredient in ihrem Verlauf. Nach einer optischen Beurteilung der Kurven wurden die Graphen in mehrere Subgruppen unterteilt. Dementsprechend lassen sich generell progrediente Verläufe ohne Akzeleration, progrediente Verläufe mit früher Akzeleration, progrediente Verläufe mit später Akzeleration und sonstige Verläufe unterteilen.

##### 3.2.3.3.1 Progredient linearer Verlauf

Zu dieser Kategorie wurden alle Laborverläufe gezählt, denen kein extremer Anstieg der AP in einer frühen oder späten Phase zu Grunde lag und somit einem gleichförmig linearen Anstieg entsprachen.







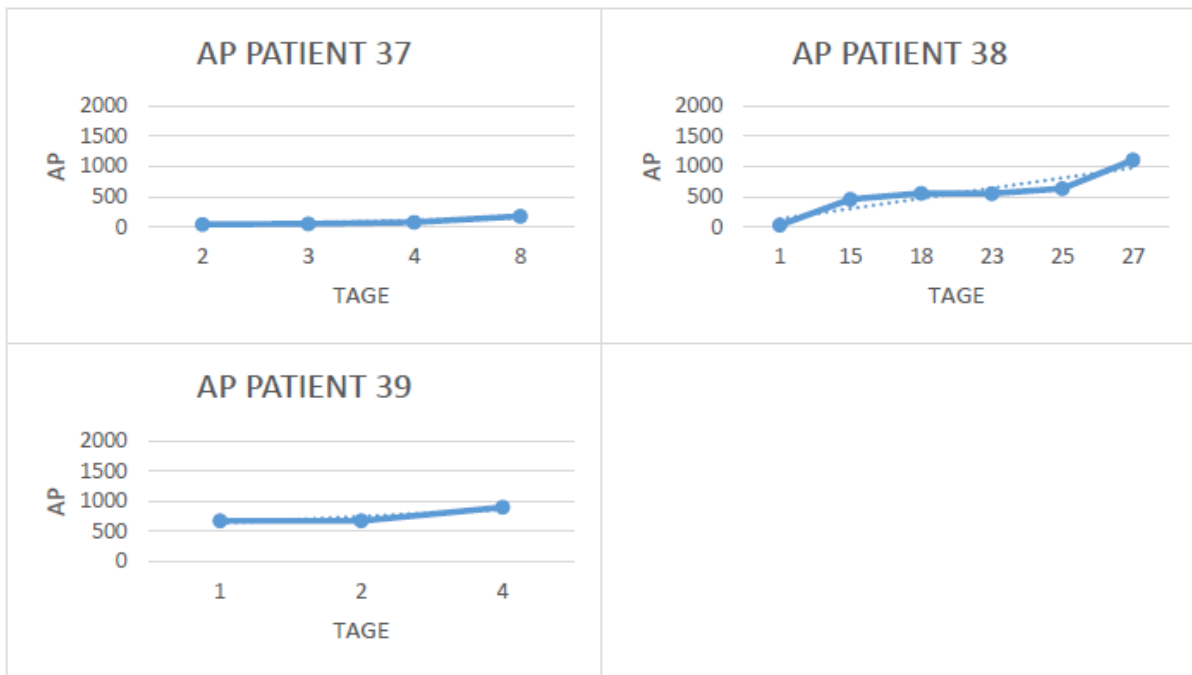
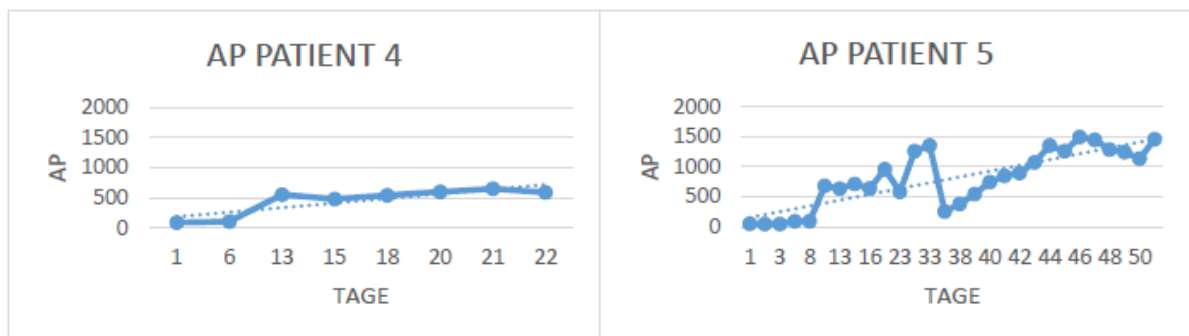


Abbildung 9: Progredient linearer Verlauf - AP (U/l) Patient 1,6,9,10,12,14,17,22,24,25,26,28,29,33,37,38,39

### 3.2.3.3.2 Progredienter Verlauf mit frühem Anstieg

Verläufe, die neben einem progredienten Anstieg der AP auch einen manifesten Anstieg zu einem Zeitpunkt von weniger als 50% des stationären Aufenthalts aufwiesen, wurden zu einer Subgruppe zusammengeführt.



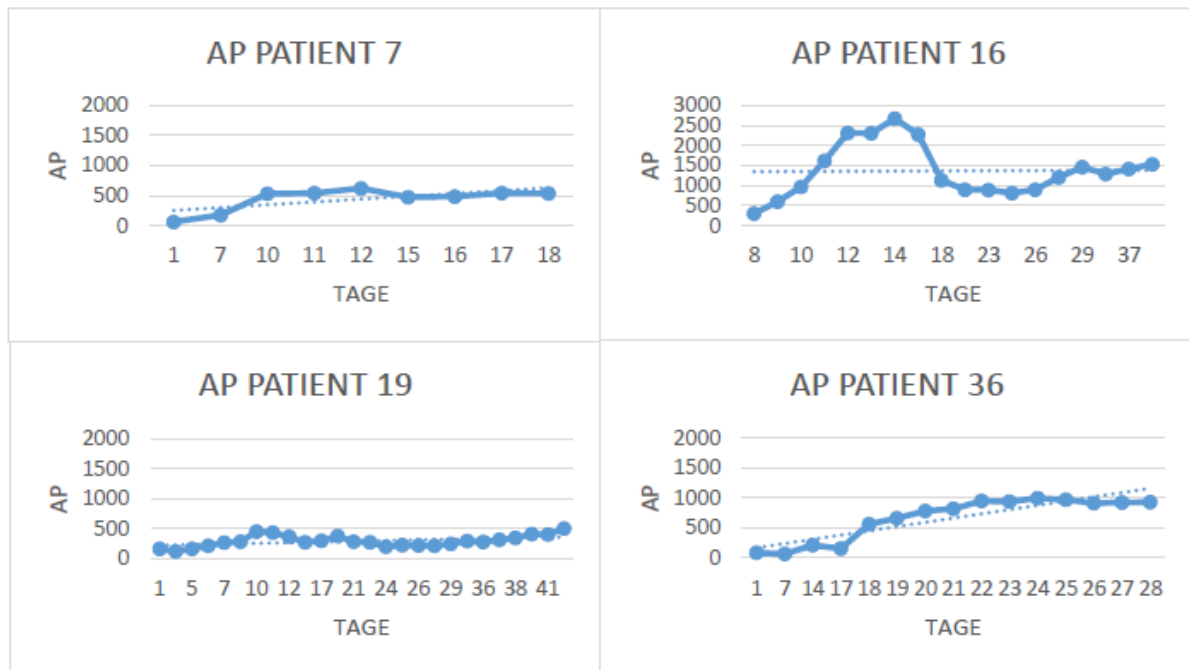
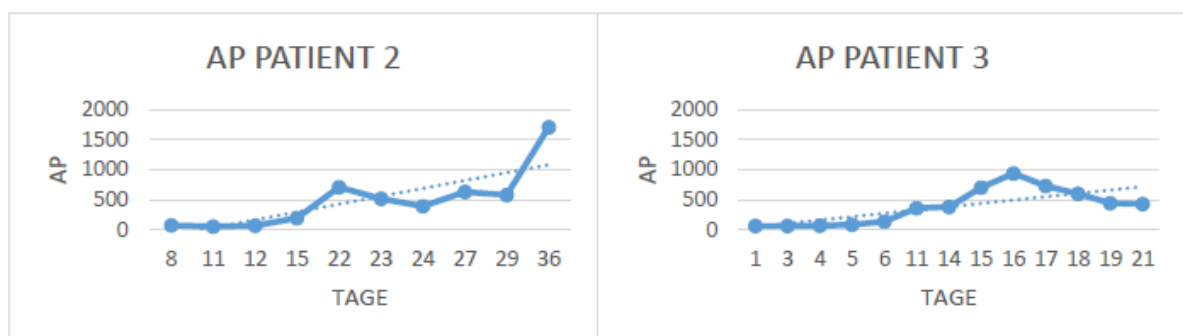
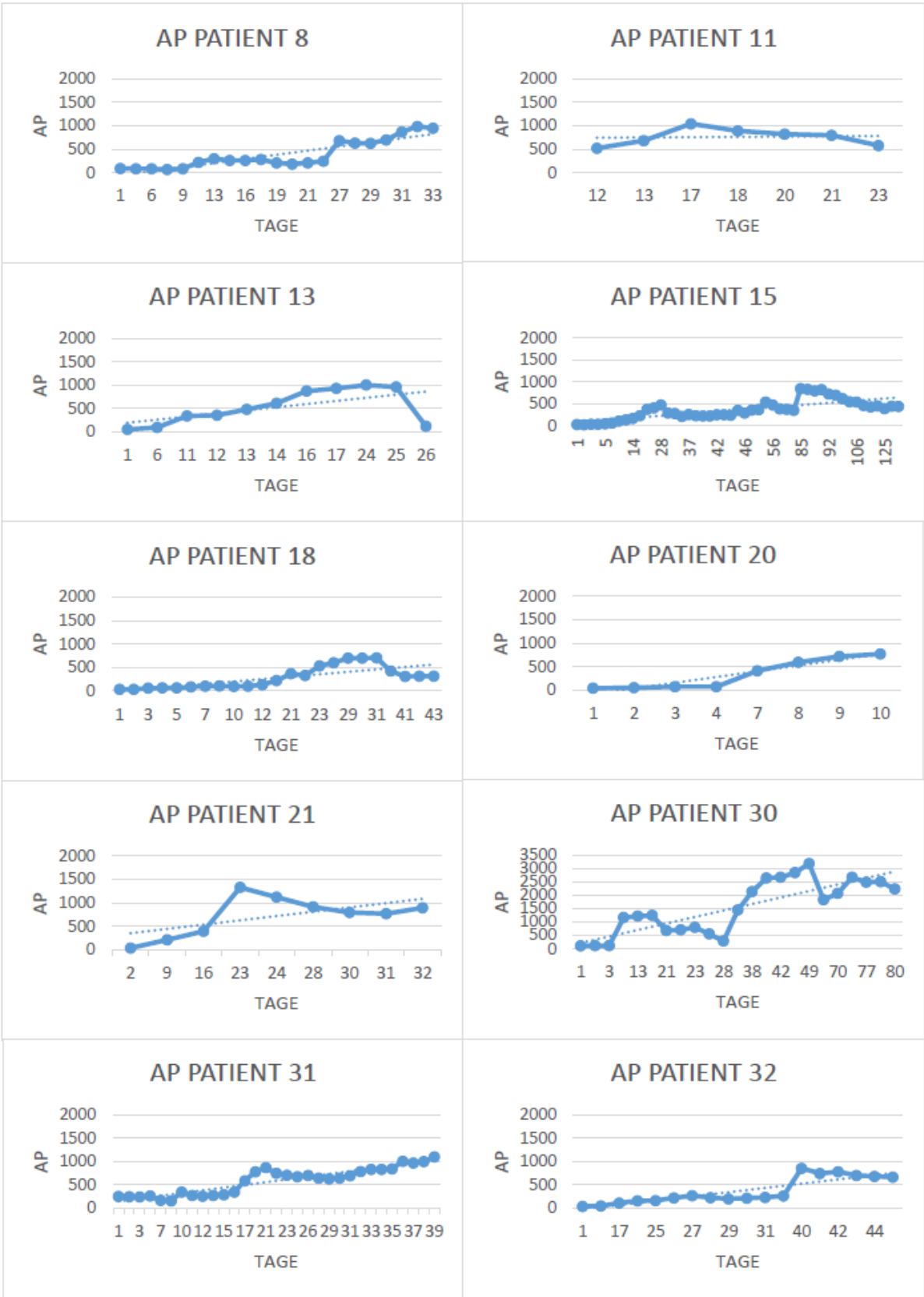


Abbildung 10: Progredienter Laborverlauf mit frühem Anstieg - AP (U/I) Patient 4,5,7,16,19,36

### 3.2.3.3 Progredienter Verlauf mit spätem Anstieg

Die Subgruppe des progredienten Verlaufs mit spätem Anstieg beinhaltet diejenigen Laborverläufe, die neben einer kontinuierlichen Zunahme der Höhe des Laborwerts auch einen manifesten Anstieg innerhalb des Graphen aufwiesen. Dieser lag innerhalb der zweiten Hälfte des stationären Aufenthalts.





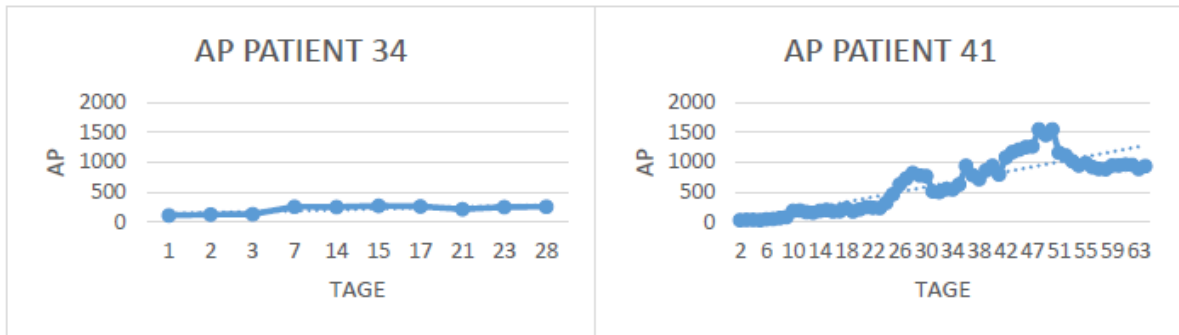


Abbildung 11: Progredienter Laborverlauf mit spätem Anstieg - AP (U/I) Patient 2,3,8,11,13,15,18,20,21,30,31,32,34,41

### 3.2.3.3.4 Sonstige Laborverläufe

Zur Subgruppe der sonstigen Laborverläufe zählen sämtliche, nicht zu den bisherigen Gruppen zuzuordnenden, Graphen.

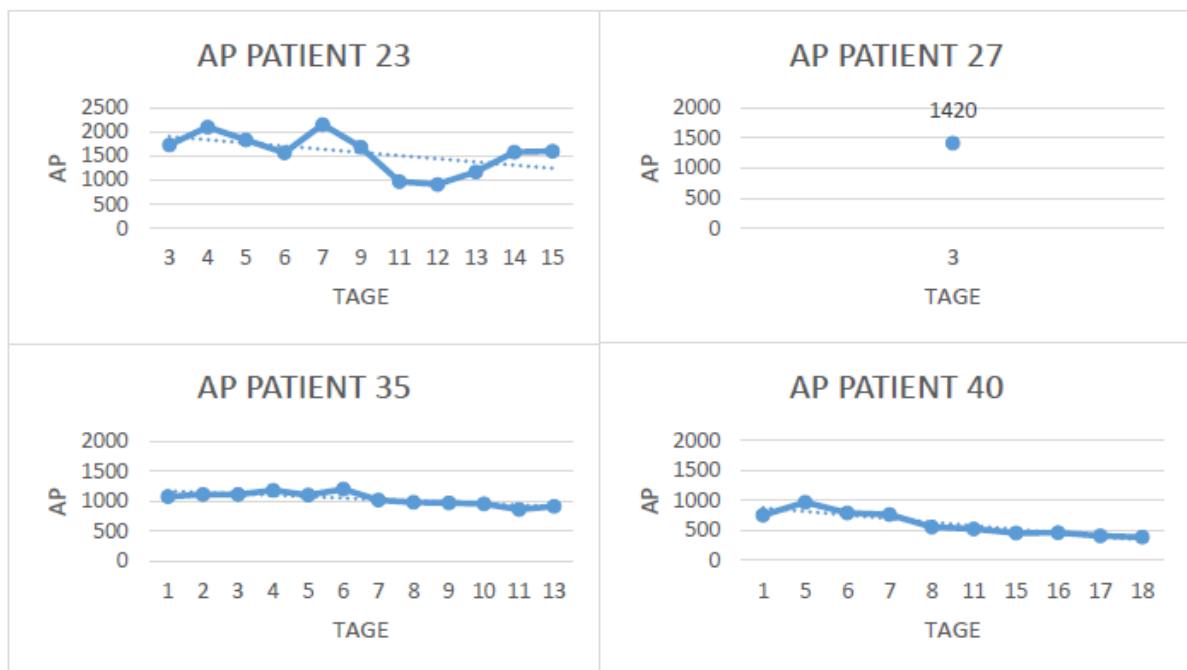


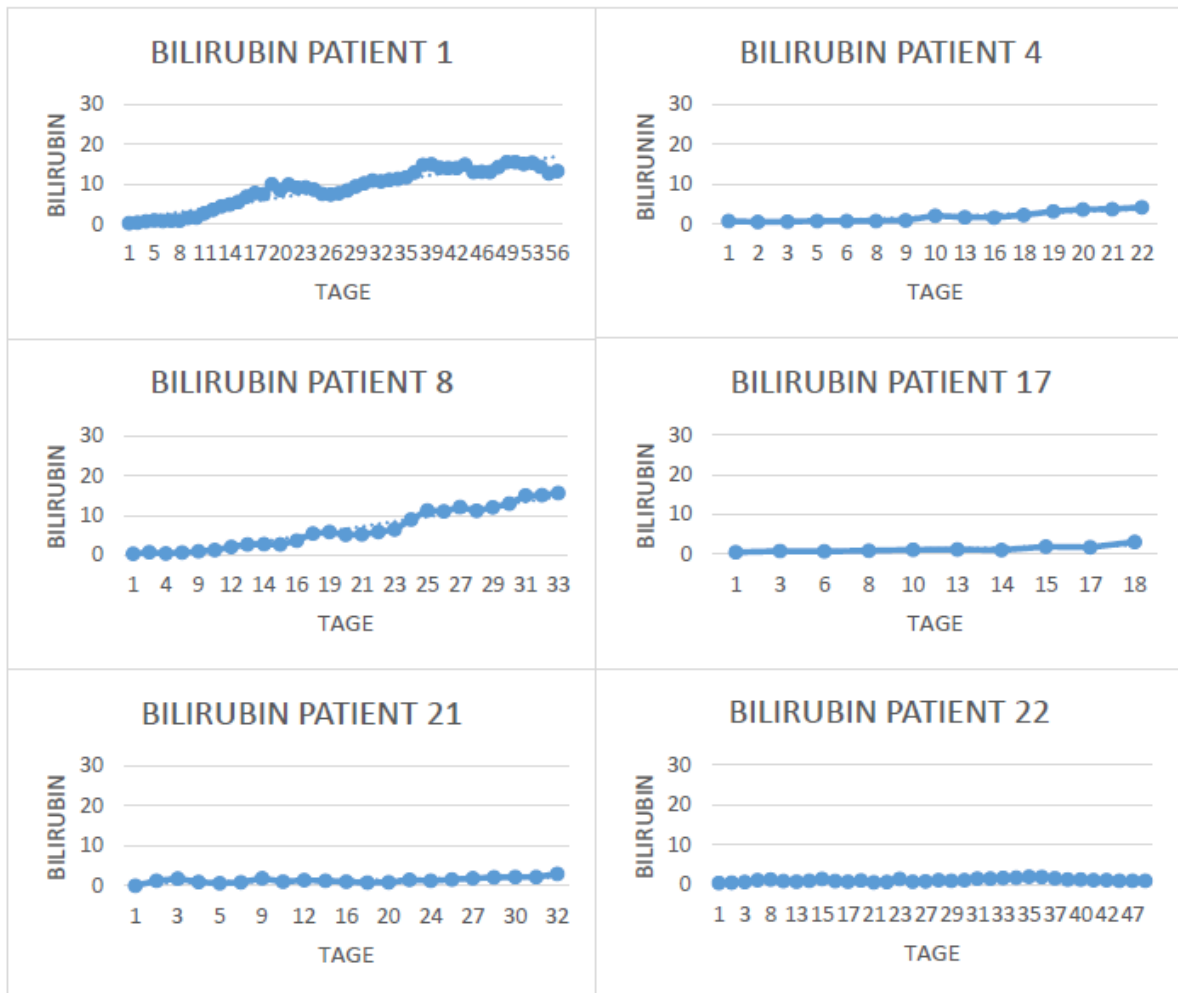
Abbildung 12: Sonstiger Laborverlauf - AP (U/I) Patient 23,27,35,40

### 3.2.3.4 Bilirubin gesamt

Die Laborverläufe der 41 Patienten, welche das Gesamtbilirubin des Serums betrafen, wurden ähnlich der alkalischen Phosphatase in vier Subgruppen unterteilt.

#### 3.2.3.4.1 Progredient linearer Verlauf

Die Kurven, die keine größeren auffälligen Abweichungen im primär progredienten Verlauf aufwiesen, wurden dieser Gruppe zugeordnet.



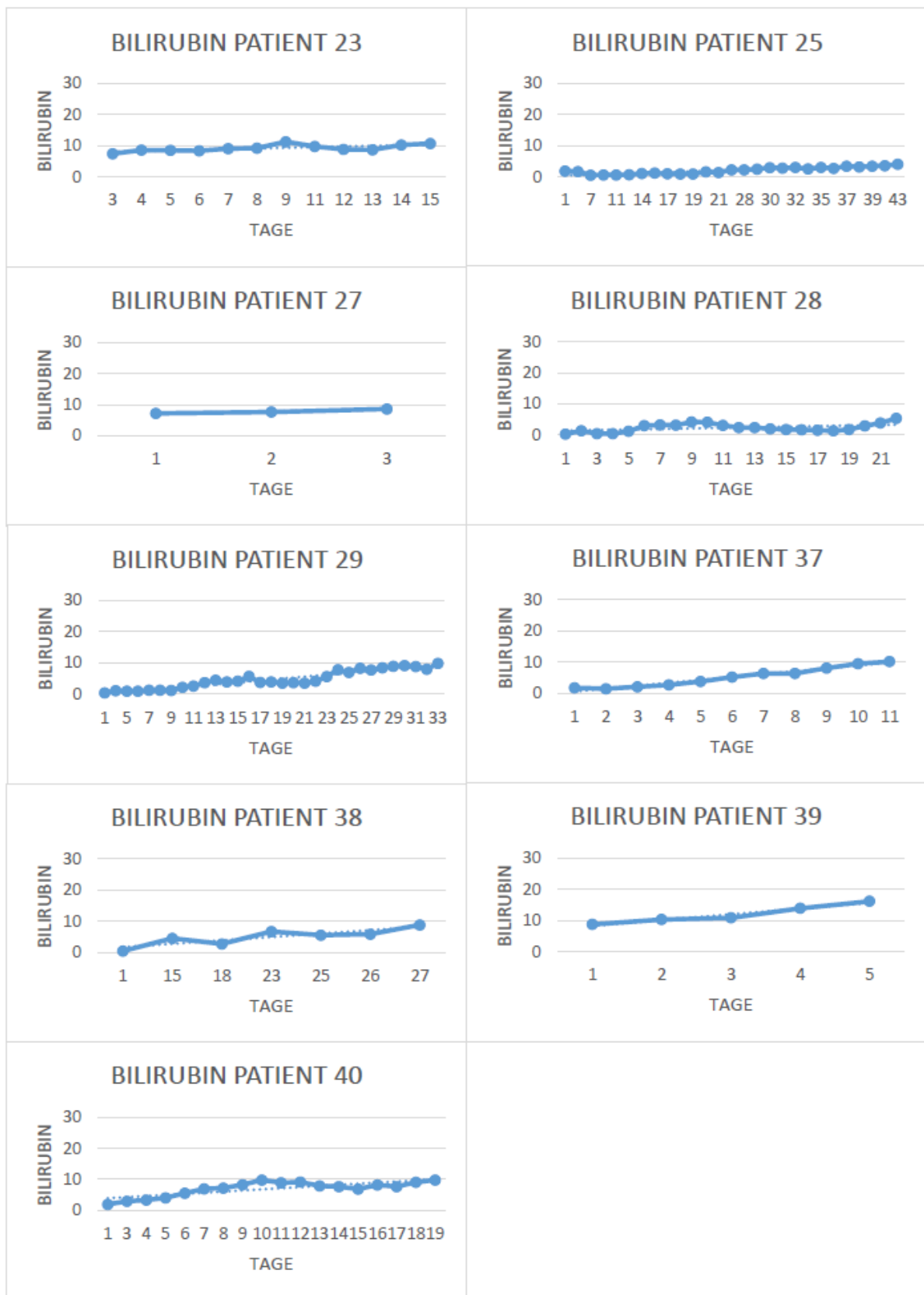
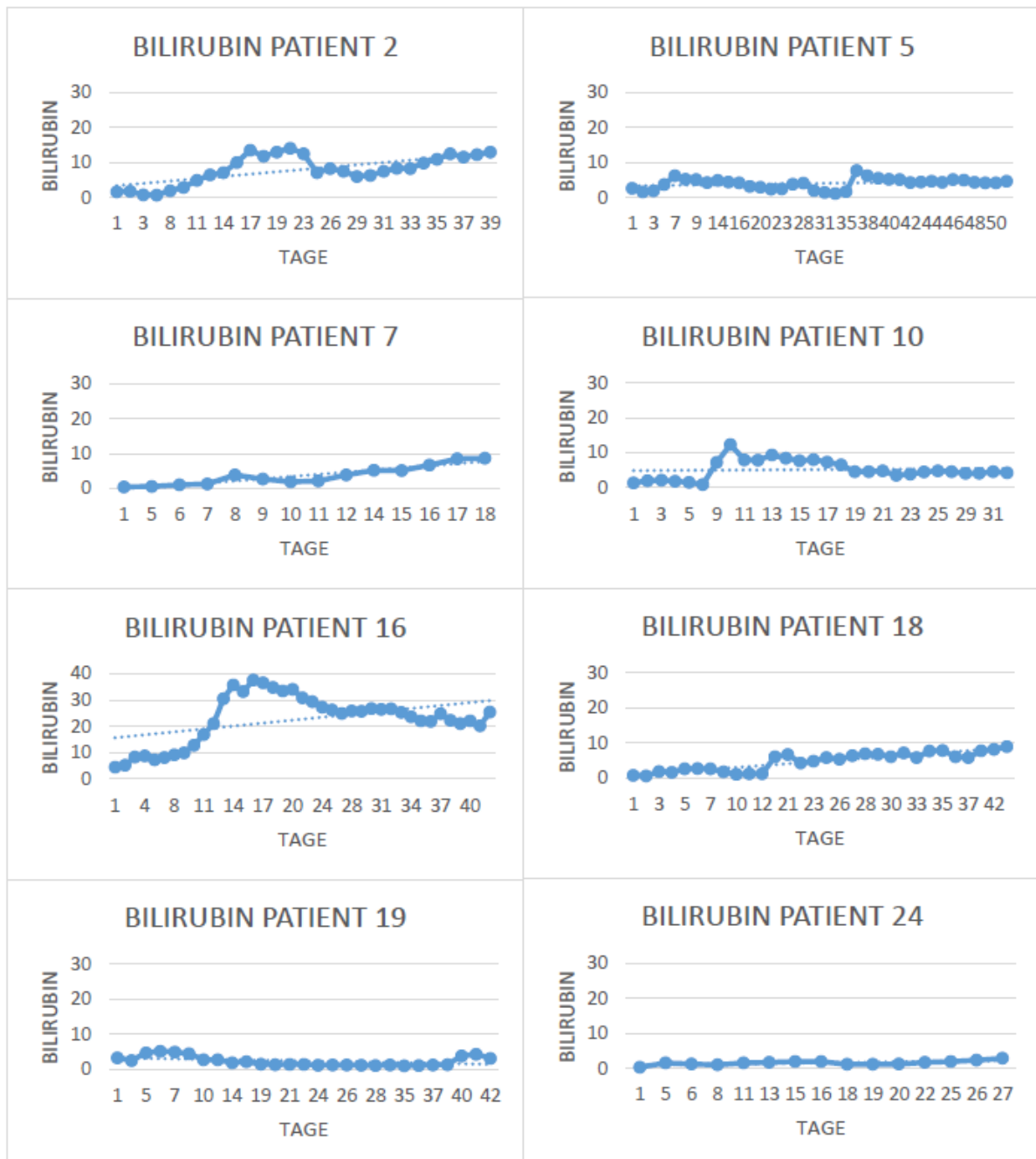


Abbildung 13: Laborverlauf progredient - Bilirubin (mg/dl) Patient 1,4,8,17,21,22,23,25,27,28; 29,37,38,39,40

### 3.2.3.4.2 Progredienter Verlauf mit frühem Anstieg

Dieser Subgruppe wurden diejenigen Laborverläufe des Bilirubins zugewiesen, die neben einem progredienten Verlauf des Parameters, auch einen hervorgehobenen Anstieg in der ersten Hälfte ihres stationären Aufenthalts hatten.





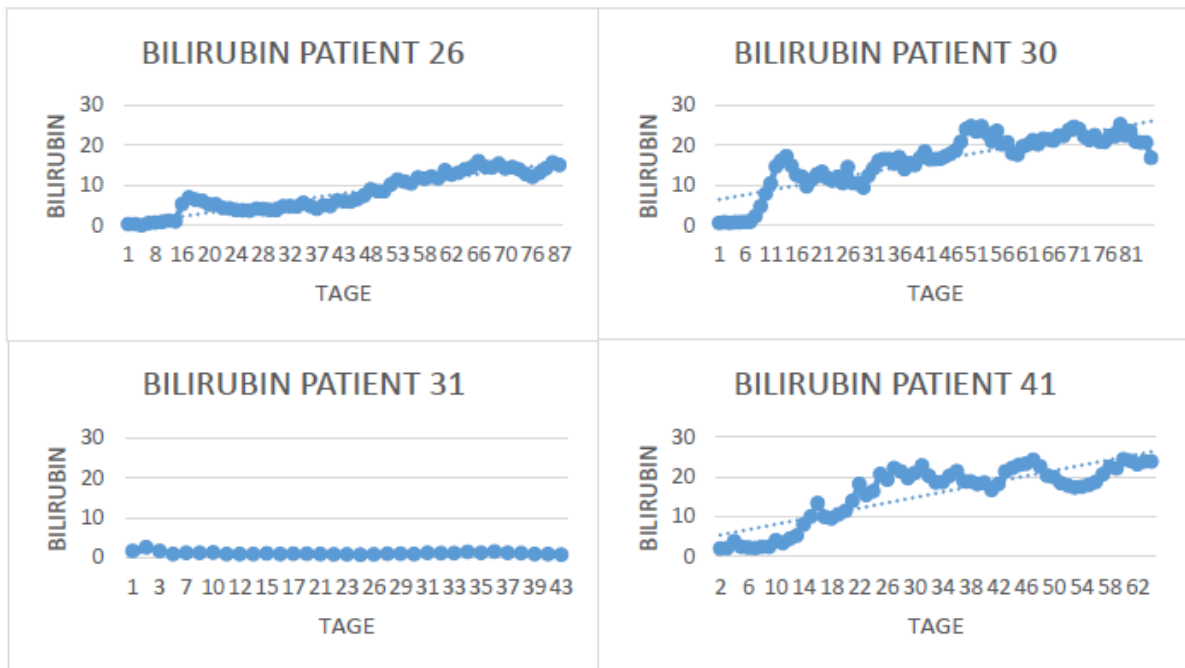
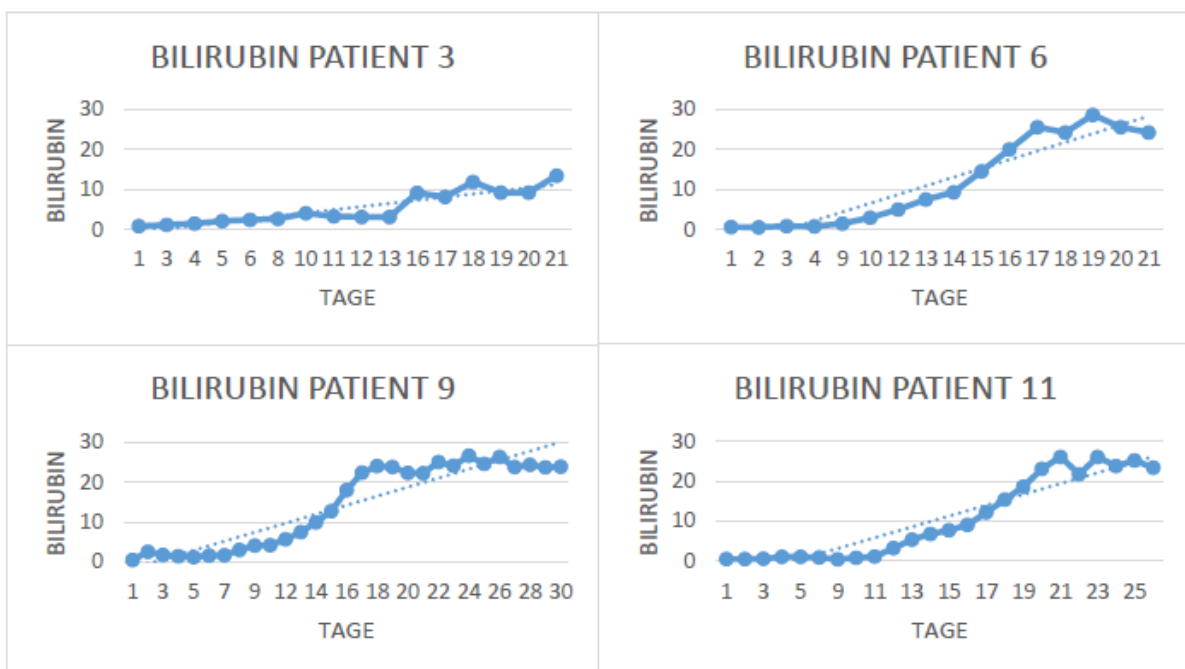


Abbildung 14: Laborverlauf progredient mit frühem Anstieg - Bilirubin (mg/dl) Patient 2,5,7,10,16,18,19,24,26,30; 31,41

### 3.2.3.4.3 Progredienter Verlauf mit spätem Anstieg

Neben einem progredienten Verlauf des Serumbilirubins wiesen die Patienten dieser Subgruppe einen merklichen Anstieg des Laborparameters in der zweiten Hälfte ihrer hospitalen Liegedauer auf.



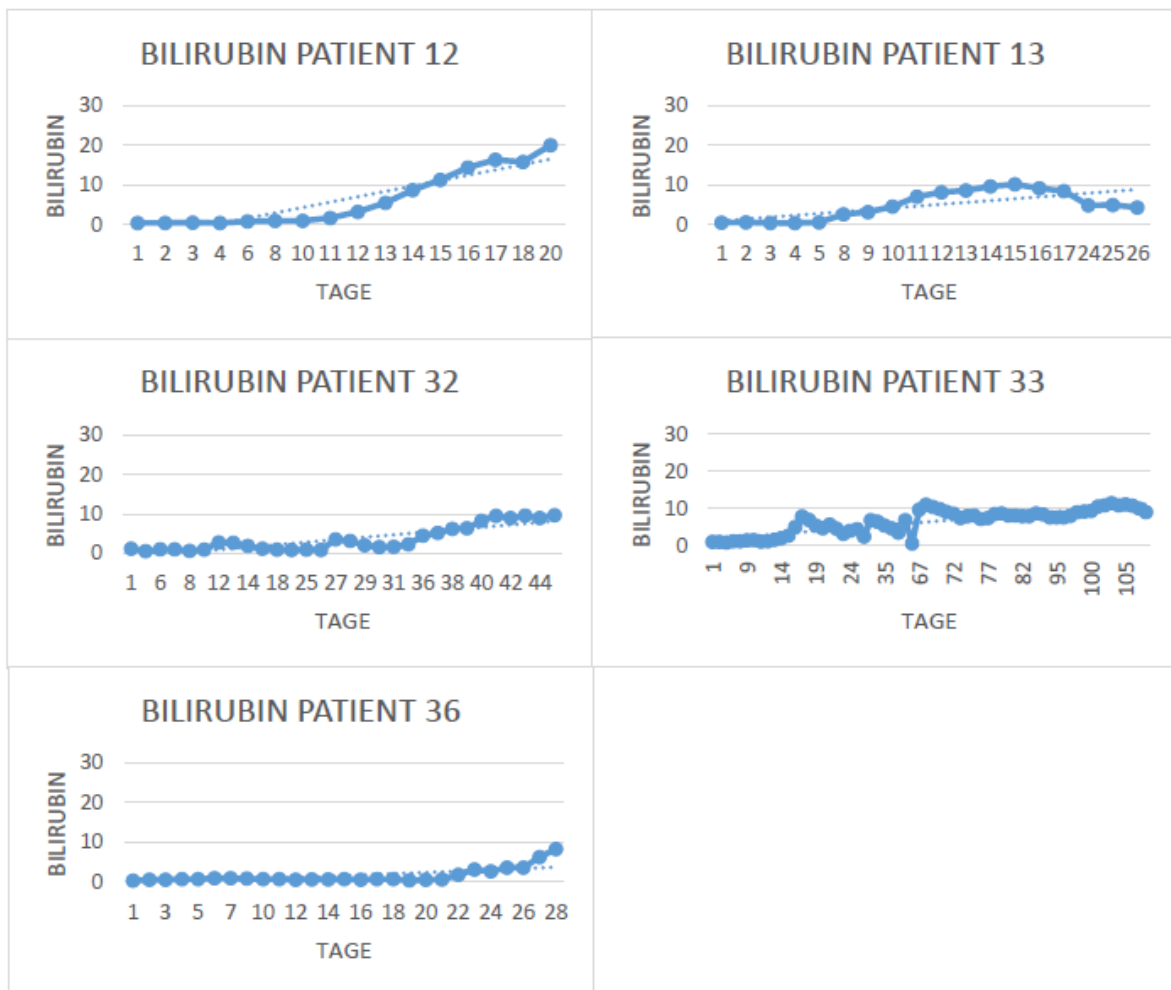
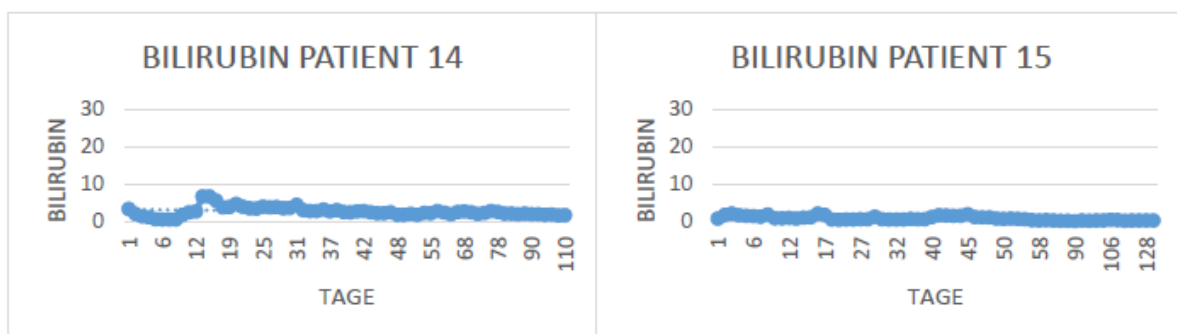


Abbildung 15 : Laborverlauf progredient mit spätem Anstieg - Bilirubin (mg/dl) Patient 3,6,9,11,12,13,32,33,36

### 3.2.3.4.4 Sonstige Laborverläufe

Unter der Gruppe der sonstigen Laborverläufe fanden sich die Graphen, die keiner der oben genannten Gruppen zuzuordnen waren.



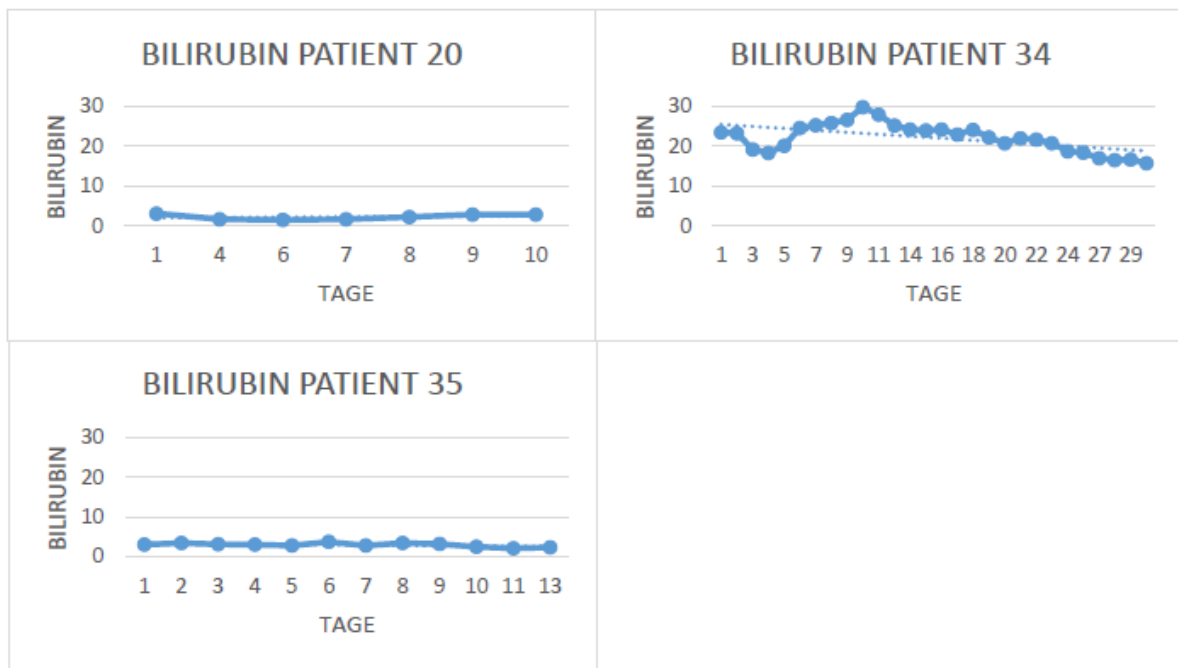


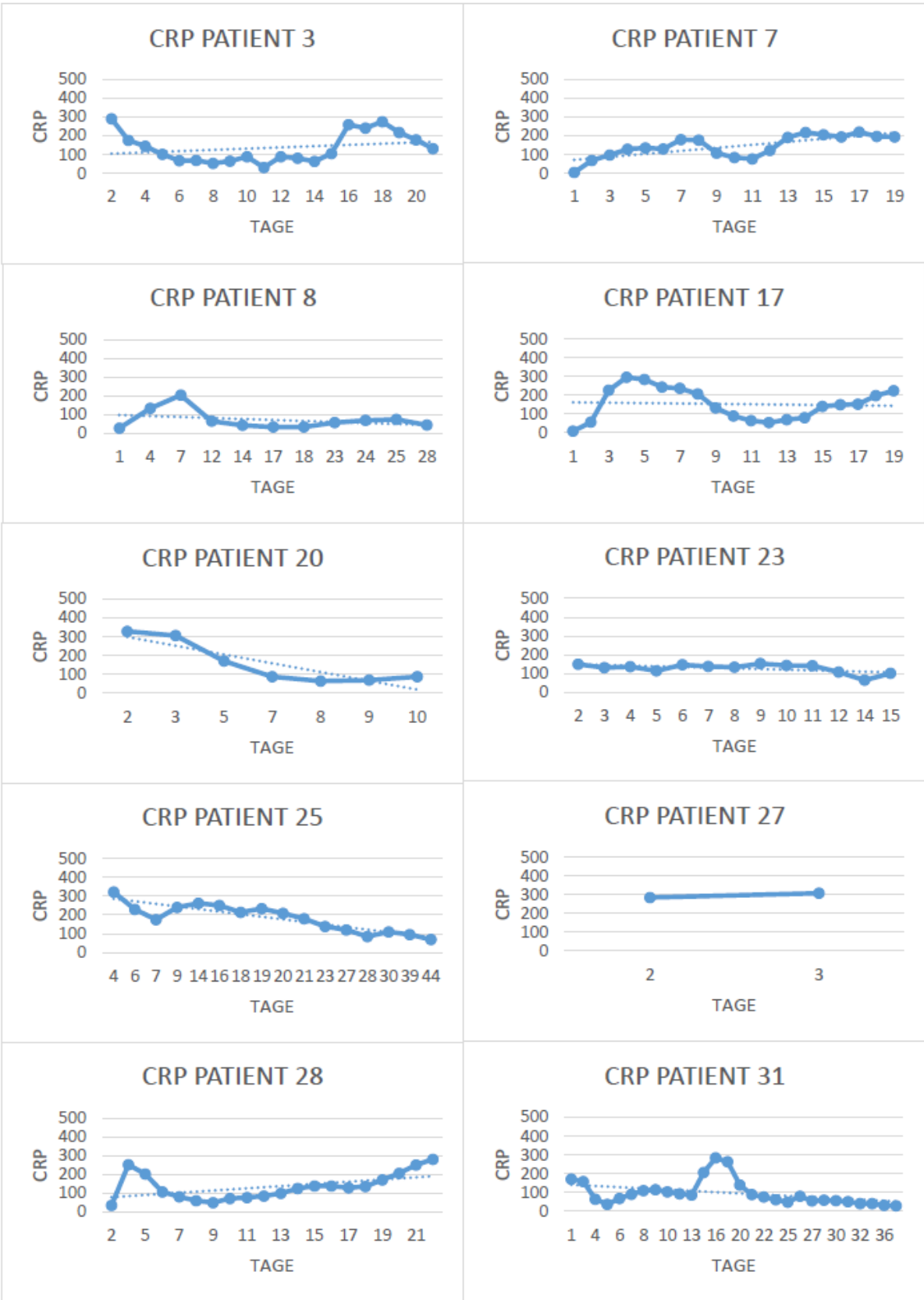
Abbildung 16 : Laborverlauf sonstige - Bilirubin (mg/dl) Patient 14,15,20,34,35

### 3.2.3.5 C – reaktives Protein (CRP)

Die Laborverläufe, das CRP betreffend, wurden in drei Subgruppen unterteilt. Nach optischer Beurteilung konnten die Graphen den Gruppen mit singulärem Maximum sowie sonstige Graphen mit mehr als einem Maximum und Graphen mit mehr als 2 Maxima oder undulierendem Verlauf zugeordnet werden.

#### 3.2.3.5.1 Singuläres Maximum und sonstige

Dieser Gruppe wurden diejenigen Laborverläufe zugewiesen, die im Gegensatz zu anderen, das CRP betreffende Graphen, ein einzelnes Maximum aufwiesen oder nicht zu den weiteren Gruppen zugeordnet werden konnten.



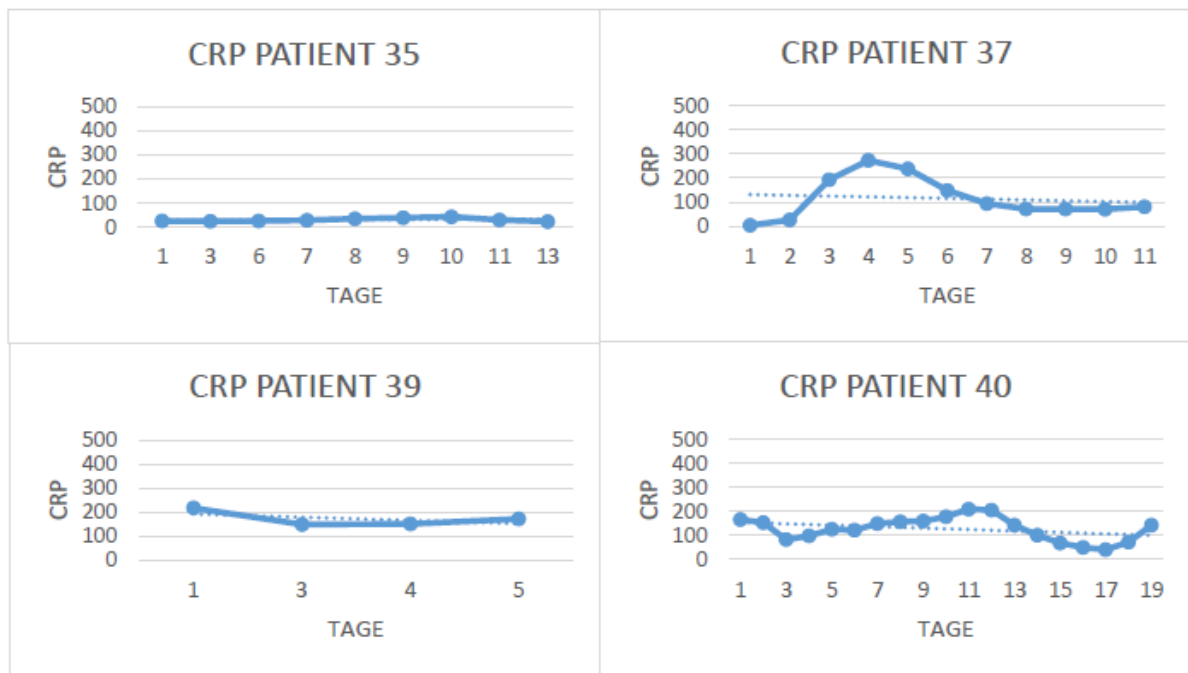
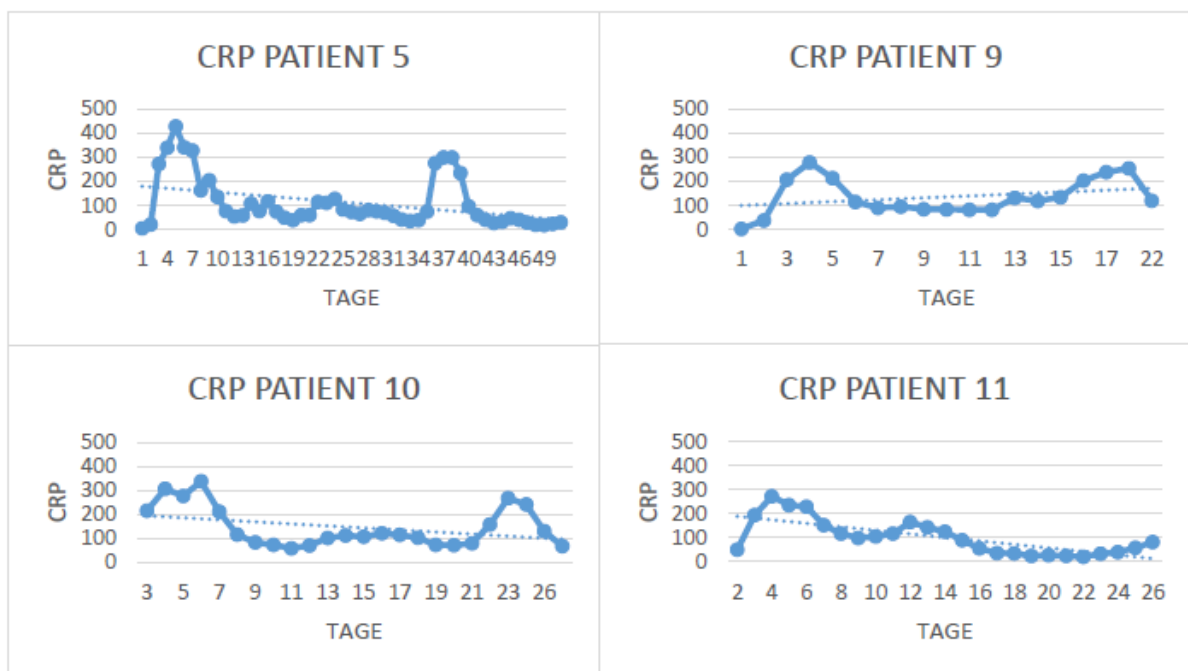


Abbildung 17 : Laborverlauf singuläres Maximum / sonstige - CRP (mg/l) Patient 3,7,8,17,20,23,25,27,28,31,35,37,39,40

### 3.2.3.5.2 Laborverläufe mit zwei Maxima

Hier wurden die Graphen zusammengefasst, die mehr als einen und gleichzeitig weniger als 3 Maxima aufwiesen oder einen undulierenden Verlauf hatten.



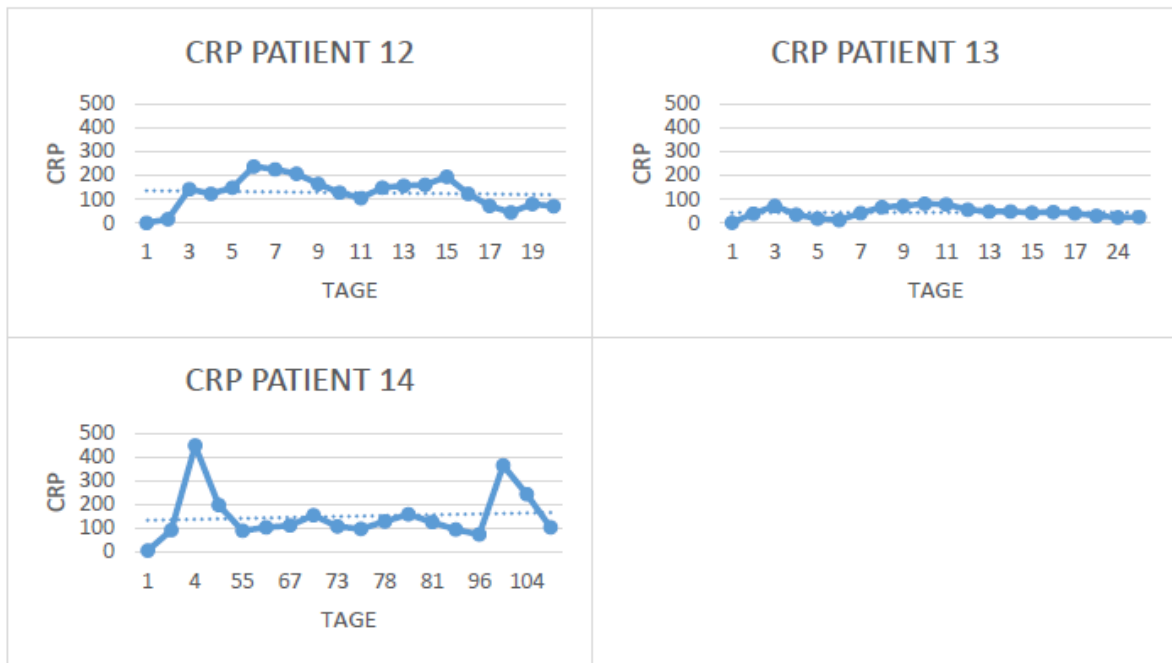
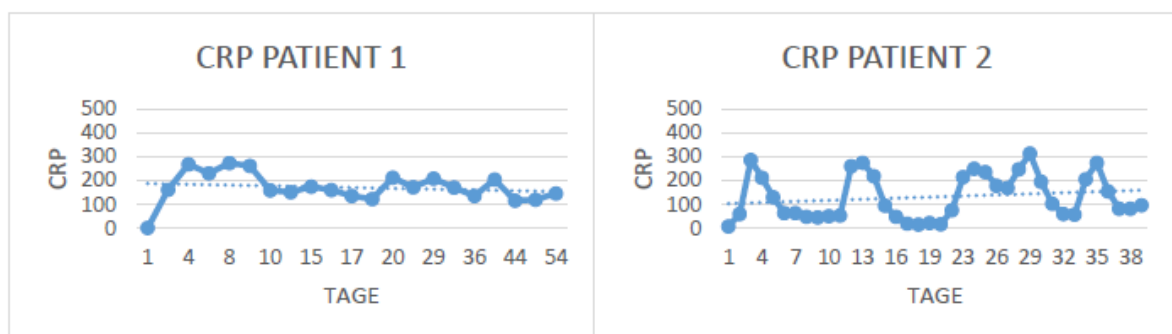
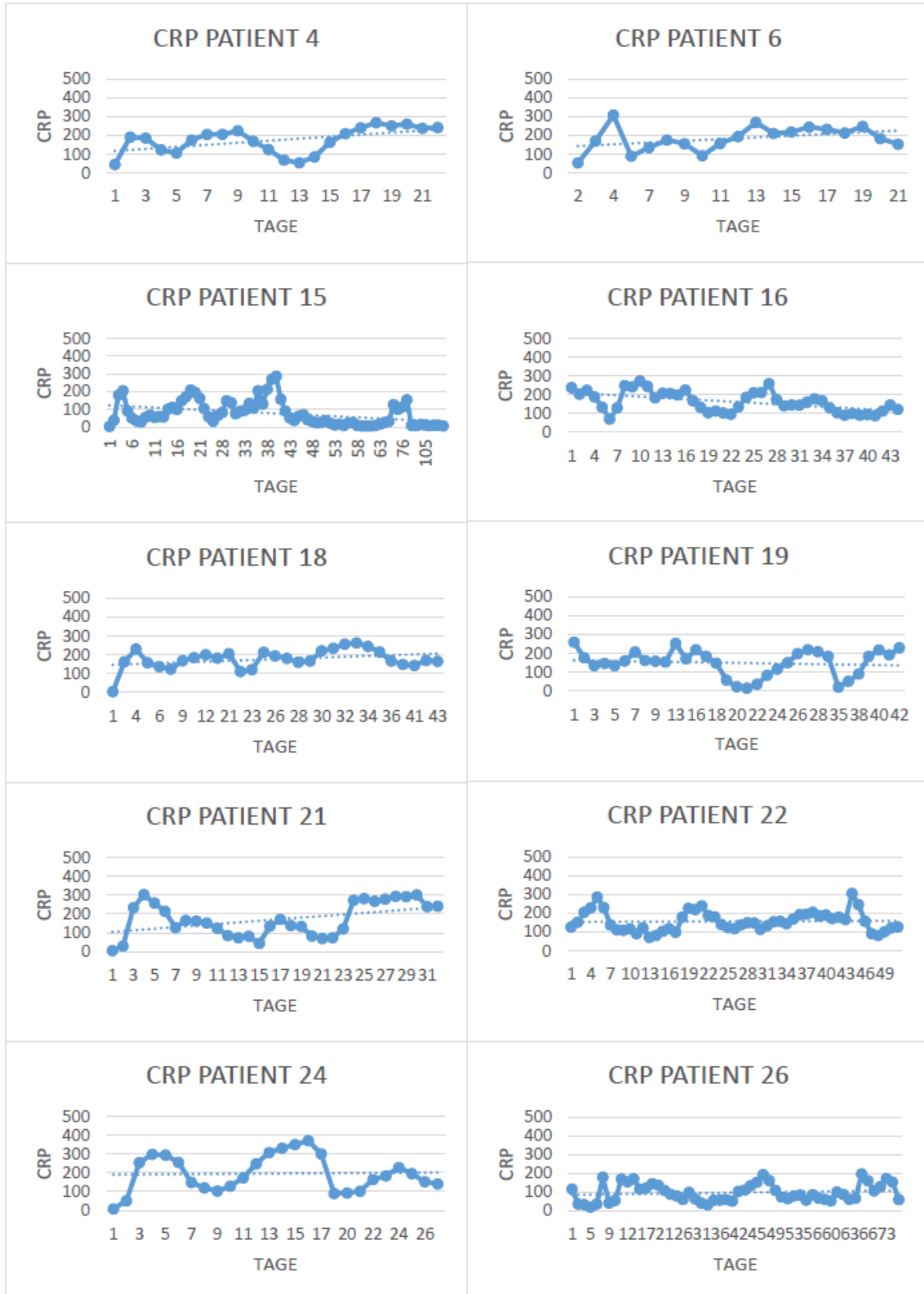


Abbildung 18: Laborverlauf mit 2 Maxima - CRP (mg/l) Patient 5,9,10,11,12,13,14

### 3.2.3.5.3 Laborverlauf mit mehreren Maxima oder undulierenden Verlauf

Zur dieser Subgruppe wurden sämtliche Graphen zugeordnet, die einen undulierenden Verlauf des CRP über den gesamten stationären Aufenthalt aufwiesen oder im Gegensatz zu den vorherigen Gruppen mindestens drei Maxima hatten.





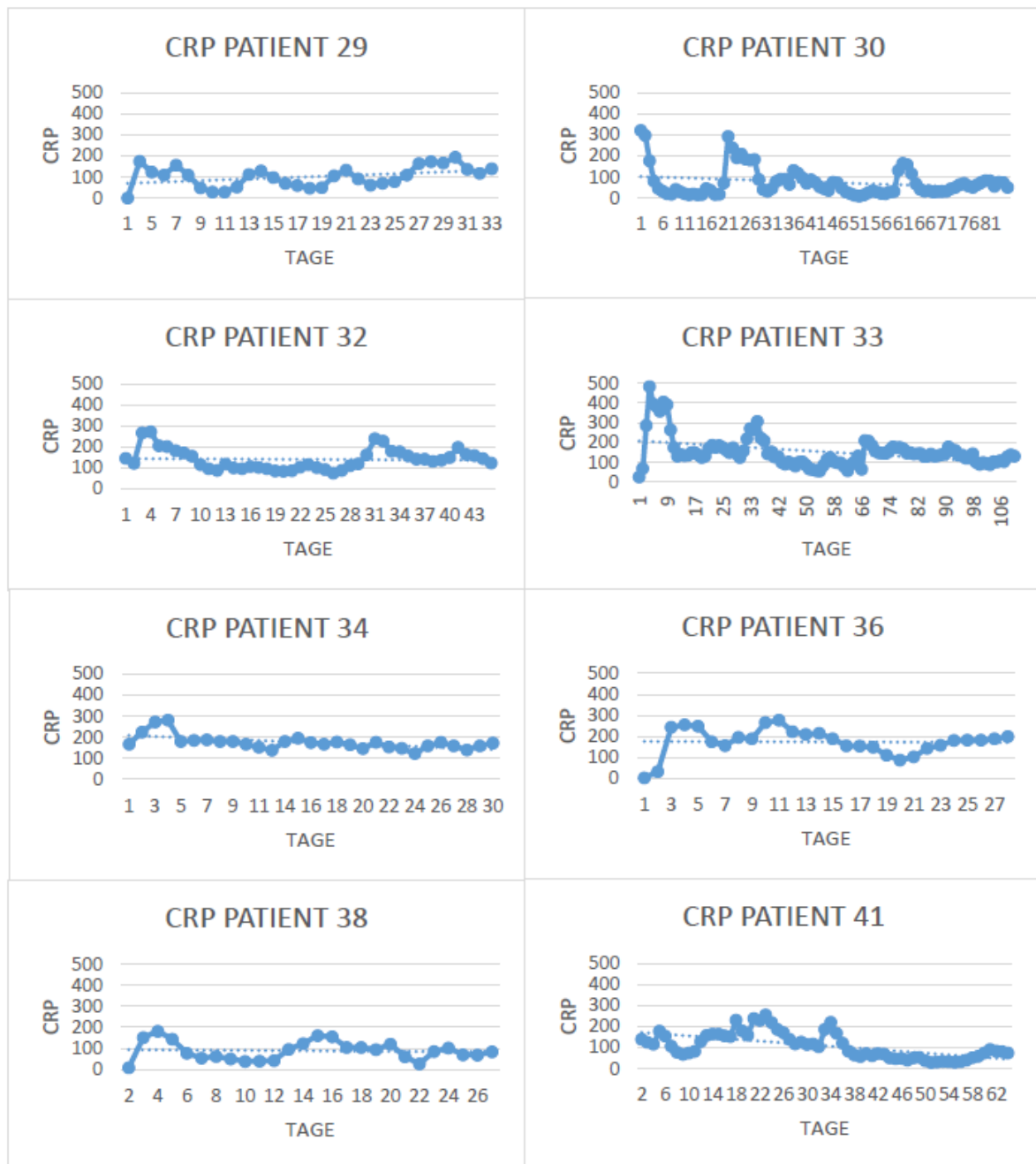
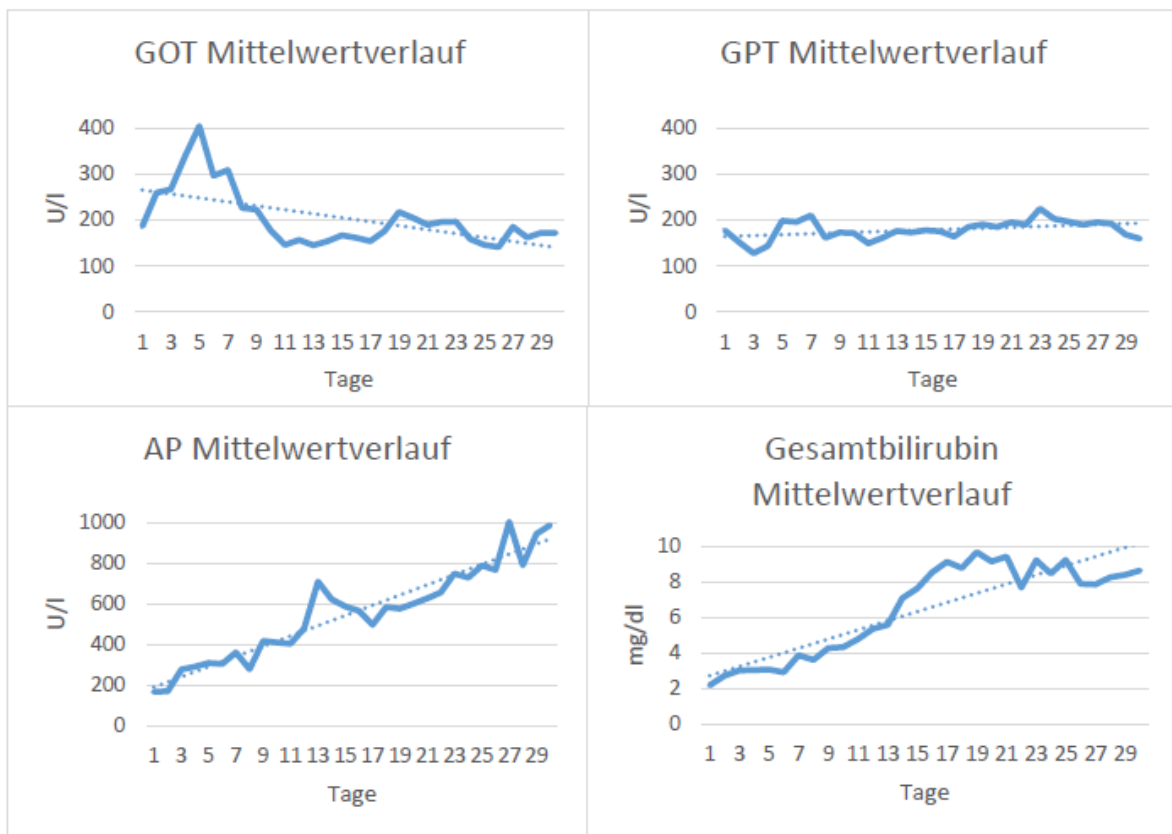


Abbildung 19: Laborverlauf größer 2 Maxima / undulierend - CRP (mg/l) Patient 1,2,4,6,15,16,18,19,21,22, 24,26,29,30,32,33,34,36,38,41



### 3.2.3.6 Mittelwertverlauf innerhalb der ersten 30 Tage nach Aufnahme

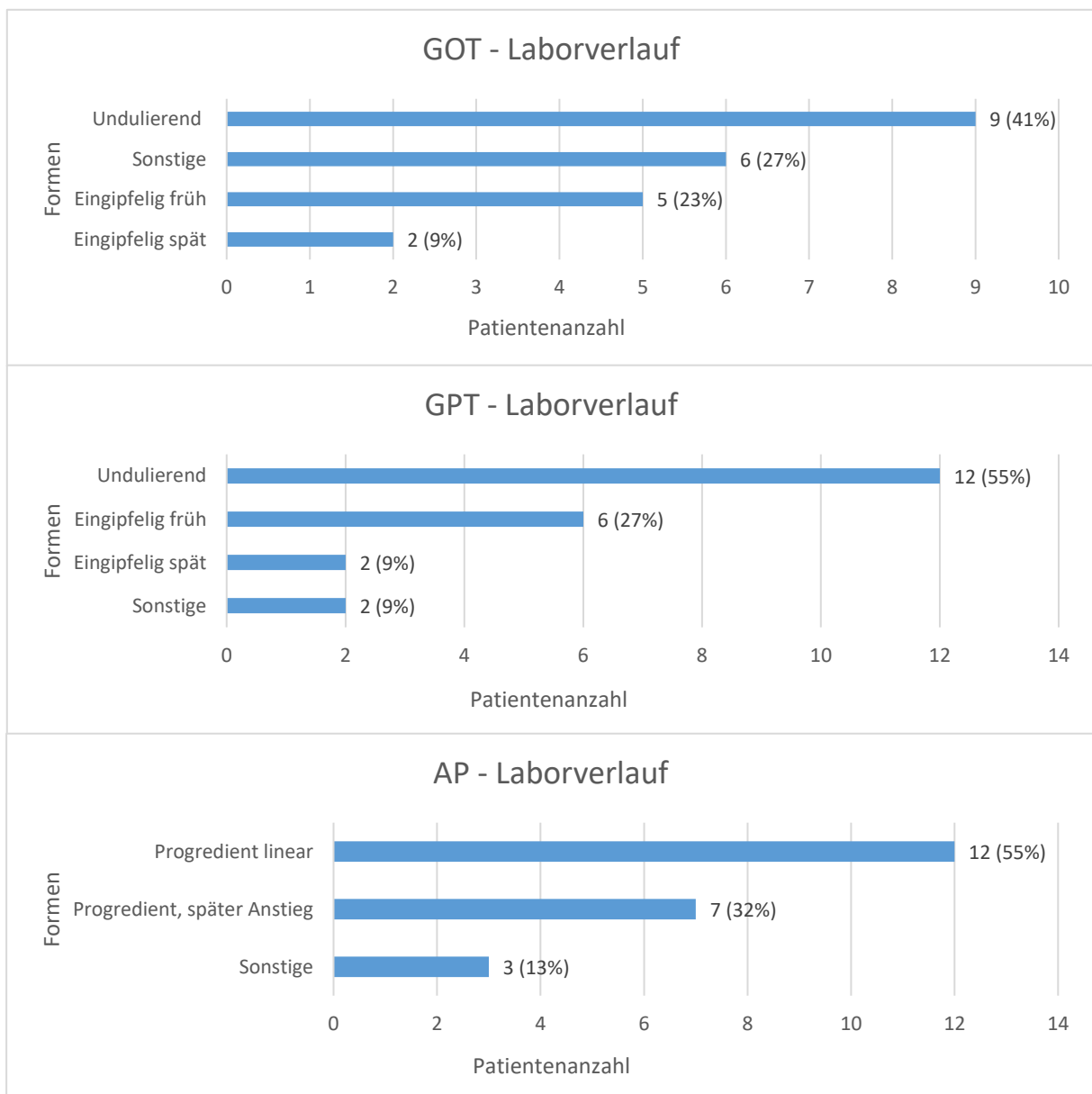
Zusammenfassend kann bei Betrachtung der Graphen bemerkt werden, dass bezüglich der Transaminasen rund die Hälfte der Patienten einen singulären frühen oder späten Peak aufwies, während der Rest der Patienten einen vorwiegend undulierenden Verlauf hatte. Die Cholestaseparameter zeigen sich allesamt progredient und scheinbar unabhängig der stattgehabten Therapie in ihrer Erscheinung. Der Verlauf des CRP, welcher mehrheitlich undulierend war, zeigt eine fortwährende oder chronische Entzündung an. Eine graphische Darstellung des Laborverlaufs der Mittelwerte der Studienpatienten innerhalb der ersten 30 Tage nach Aufnahme zeigt einen reversiblen Peak der GOT innerhalb der ersten Woche. Bezüglich der GPT ergab sich keine ausgeprägte Erhöhung des Parameters mit weitgehend erhöhtem undulierenden Verlauf. Dagegen zeigen sich hinsichtlich AP und Bilirubin eine nahezu lineare progrediente Erhöhung des Parameters. Die  $\gamma$ -GT konnte, aufgrund zu geringer Messungen pro Patient nicht adäquat dargestellt werden.

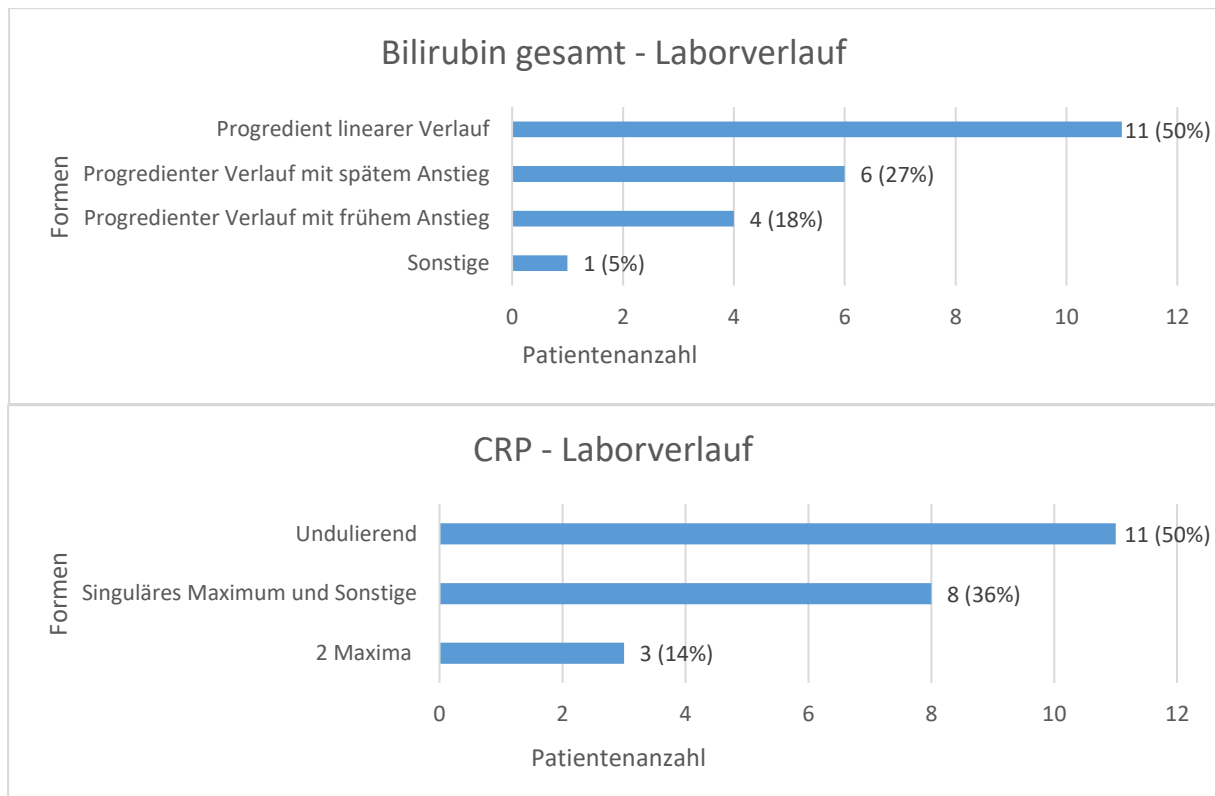


Grafik 21: Mittelwertverlauf GOT, GPT, AP und Bilirubin innerhalb von 30 Tagen nach Aufnahme

### 3.2.3.7 Laborverlaufsformen bei erhöhter Mortalität

Zur Analyse der Fragestellung eines bestimmten Laborverlaufs bei schlechtem Überleben wurde eine Subgruppe gebildet. Hierbei wurden alle Patienten (n = 22) mit einer Überlebenszeit von  $\leq 3$  Monaten (Mittelwert ÜLZ = 1,40 Monate) nach Diagnose einer SC-CIP eingeschlossen und deren individuelle Laborverläufe der Werte GOT, GPT, AP, Gesamtbilirubin und CRP ausgewertet.





Grafik 22: Laborverlauf bei  $\text{ÜLZ} \leq 3$  Monate: GOT, GPT, AP, Bilirubin, CRP

Hierbei zeigte sich bezüglich der Transaminasen eine vorwiegend undulierende Verlaufskurve. Hinsichtlich der Cholestaseparameter AP und Bilirubin ließ sich eine überwiegend progrediente, lineare Verlaufsform, bzw. eine primär linear ansteigende Kurve mit spätem Anstieg, zeigen. Das CRP stellte sich überwiegend als undulierende Verlaufsform dar.

## 4 Diskussion

Die SC-CIP ist eine chronisch fortschreitende, cholestatische Gallenwegserkrankung (27), deren genaue Genese bislang noch unbekannt ist. In der Literatur zeigen sich Hinweise auf eine zu Grunde liegende Ischämie der Gallenwege mit Ausbildung von Gallengangspräzipitaten und konsekutivem chronischen Entzündungsprozess (27,30,32,36,51,60,61). Eine Häufung bei Patienten mit dringlich notwendiger und/o-der langwieriger intensivmedizinischer Therapie aufgrund Sepsis oder ARDS, ohne bislang vorbestehende Leber- oder Gallenwegserkrankung, ist beschrieben (27,30,31,50,51,53–55,67,69). Da die SC-CIP eine sehr seltene Erkrankung ist, enthalten die meisten Publikationen nur Fallserien. Genaue Inzidenzzahlen sind derzeit nicht bekannt. In der Diskussion werden wir vornehmlich Bezug auf die Reviews von Lin et al. (2014) und Kirchner et al. (2015) nehmen. Beide Arbeiten zeichnen sich durch hohe Fallzahlen ( $n=97$  und  $n=214$ ) aus (die in den Reviews eingeschlossenen Studien überschneiden sich). Lin et al. analysierten dabei 12 Veröffentlichungen im Zeitraum von 2001-2012 (49), Kirchner et al. 11 Arbeiten im Zeitraum von 2001-2013 (48).

### 4.1 Diskussion der Stammdaten

In unserer Studie lag das mittlere Alter der Patienten bei Diagnosestellung der SC-CIP bei 56,6 Jahren, wobei der Anteil der über 60-Jährigen mit 43,9%, gemessen am Gesamtkollektiv, am größten war. In den bisher publizierten Studien lag das Alter bei Erstdiagnose der SC-CIP zwischen  $46 \pm 10$  Jahren und  $56 \pm 17$  Jahren (28–31,53,59).

Unsere Daten zeigen, dass vor allem männliche Patienten (87,8%) eine höhere Erkrankungshäufigkeit haben und diese vor allem im mittleren Alter auftritt. Ähnliche Daten beschrieb Lin et. al mit rund 73% männlichen und 27% weiblichen Patienten (Verhältnis 2,7:1) (69) sowie bei Kirchner et al. mit einem Durchschnittsverhältnis von 4,5:1. In den Fallserien wurden Verhältnisse von 2,6:1 bis 9:1 beobachtet (28). Somit kann auf eine Erkrankung geschlossen werden, die vorwiegend männliche Patienten im mittleren Alter betrifft (76). Ähnliche Ergebnisse zeigte die Studie von Gelbmann et al. mit 76,9% männlichen Patienten und einem mittleren Diagnosealter von 46,6 Jahren

(31) sowie eine Studie der Mayo Klinik aus den Jahren 1992–2002 mit einem Anteil von 58% männlichen Patienten mit einem mittleren Alter von 57 Jahren (77,78).

Die vorliegende Studienpopulation konnte aus sieben verschiedenen Fachrichtungen rekrutiert werden. Darunter fielen rund 73 % auf chirurgische Fachdisziplinen sowie etwa 27% auf die Innere Medizin. Rund 32% unserer Patienten entwickelten im Rahmen eines zuvor stattgehabten Traumas eine SC-CIP. Dabei war die häufigste Aufnahmediagnose der Zustand nach Verkehrsunfall (27%). Bei rund der Hälfte der Patienten (46,3%), die eine SC-CIP entwickelten, trat eine Sepsis nach häufig notfallmäßig durchgeführten Operationen wie zum Beispiel Notfall-Bypass-OP, Aortendissektion, etc. auf. Bei rund einem Viertel der Patienten (27%) erfolgte der Aufenthalt auf der Intensivstation wegen einer Sepsis bei internistischer Erkrankung wie z.B. einer Pneumonie oder biliären Pankreatitis. Gelbmann et al. zeigten einen prozentualen Anteil von circa 27% primärer Traumata, welche für den jeweiligen Intensivaufenthalt verantwortlich war (31). Kulaksiz et al. hatten einen Anteil von rund 34% Traumata und 48% operativen Eingriffen als intensivmedizinische Aufnahmediagnose zu verzeichnen (55). Ferner geben Voigtländer et al. einen Anteil von 20% Traumata, 39% kardiovaskuläre und thorakale operative Eingriffe als Aufnahmegründe auf die Intensivstation an (29). In unserer Studie war rund ein Drittel (32%) der Patienten wegen Traumata und rund ein weiteres Drittel (27%) der Patienten nach operativen Eingriffen wegen einer Sepsis intensivpflichtig geworden. Unterschiede könnten an der individuellen Zuordnung bezüglich der jeweiligen Aufnahmediagnose liegen. Unsere und die bisher publizierten Daten zeigen, dass eine SC-CIP auffallend häufig nach kardiovaskulären Operationen auftritt.

Die Liegedauer von Aufnahme auf die Intensivstation bis Diagnosestellung lag in unserer Studie im Mittel bei 39 Tagen, während in den einzelnen publizierten Fallserien  $45,8 \pm 27,3$  Tage bis  $89,2 \pm 75,5$  Tage beschrieben wurden (28–30,59). Voigtländer et al. gaben eine mediane Liegezeit, von Aufnahme auf Intensiv bis zur Entwicklung einer SC-CIP, von 53 Tagen an (79). Die schnellere Diagnosestellung der SC-CIP in Regensburg könnte daran liegen, dass durch interne Fortbildungen auf den Intensivstationen die Aufmerksamkeit für das Vorliegen einer SC-CIP geschärft wurde.

Die endgültige Diagnose der SC-CIP wurde in unserer Studie bei über 90% (37 von 41 Patienten) mit dem Goldstandard der ERCP diagnostiziert. Lediglich bei 4 Patienten

erfolgte die Diagnosestellung mittels histopathologischem Befund. Bei 95,1% der ERCP-Befunde konnten typische Veränderungen wie Rarefizierungen der intrahepatischen Gallengänge sowie Stenosen gefunden werden. Über die Hälfte der Patienten wiesen jeweils die typischen Casts der Gallengänge sowie Veränderungen des Ductus hepaticus auf. Diese Ergebnisse decken sich mit den von Lin et al. publizierten Daten, wonach alle Patienten in der ERCP krankheitsspezifische Veränderungen aufwiesen (69). Demgegenüber hatten 67% der Patienten im Review von Kirchner et al. Stenosen und 93% wiesen „Casts“ der Gallengänge auf (27–29,29,31). Rund 70% der Patienten unserer Studie erhielten im Rahmen der ERCP eine therapeutische Papillotomie. Die während der ERCP durchgeführten Interventionen trugen häufig zu einer Verbesserung der Cholestasewerte bei. Engler et al., sowie Jaeger et al. konnten durch endoskopische Maßnahmen einen deutlichen Abfall der erhöhten Cholestase- und Leberwerte nachweisen (53,54). Weiterhin konnten in der Studie von Gelbmann et al., nach Behandlung mittels „Cast“-Extraktion, die Cholestaseparameter um 15 – 31% gesenkt werden (31). Bei Lin et al. erhielten nur 56,2% eine endoskopische Therapie, die Dilatationen, Papillotomien und Sludgeextraktionen umfassten (69). Bei 15% aller Patienten unserer Studie erfolgte die Anlage einer nasobiliären Spüldrainage. Eine Therapie mit Ursodeoxycholsäure wurde ebenfalls bei 15% der Patienten durchgeführt. Bei 20% wurde eine temporäre Stentimplantation ins Gallengangssystem vorgenommen. In der Literatur ist beschrieben, dass sowohl die Anlage von nasobiliären Spülsonden in die Gallenwege als auch Dilatationsbehandlungen der stenosierten Gallenwege zu einer Verbesserung der Cholestase führen (31,53). Bei Lin et al. erhielten 86,4% der Patienten eine Therapie mit UDCA (69), während es in unserer Studie nur 20% waren. Die vergleichbar niedrigere Rate an UDCA Therapien am UKR ist dadurch bedingt, dass UDCA üblicherweise in Kapseln gegeben wird und dieses erst bei extubierten Patienten möglich ist, die sich oral ernähren können. Eine Stentimplantation wird aufgrund bisheriger Studien wegen des Risikos erneuter Verschlüsse nicht empfohlen (27,54). Dies begründet sich in einer hohen Reokklusionsrate aufgrund der eingedickten Galleflüssigkeit oberhalb des eingelegten Stents.

Die SC-CIP ist eine häufig sehr progressiv verlaufende Erkrankung. In unserem Kollektiv verstarben innerhalb der ersten 6 Monate insgesamt 60,9% (25 von 41 Patienten), insgesamt 63,4% (26 von 41 Patienten) innerhalb der ersten 12 Monate nach Diagnosestellung und 75,6% (n=31) innerhalb des gesamten Nachbeobachtungszeit-

raums. Haupttodesursache war die Sepsis mit Multiorganversagen (73,4%). Die mittlere Überlebenszeit unseres Studienkollektivs nach Diagnosestellung der SC-CIP lag bei 35 Monaten in dem definierten Beobachtungszeitraum bis 12/2016. Eine signifikante ( $p = 0,044$ ) Verbesserung des Überlebens zeigte sich bei erfolgter LTx.

Lin et al. berichten von 39,1% (34/87) Todesfällen innerhalb einer Nachbeobachtungszeit von durchschnittlich 17,9 Monaten (69). In den von Kirchner et al. zusammengefassten Fallserien lag die mediane Überlebenszeit bei 13 Monaten (28,55). Darüber hinaus ergaben sich 1-Jahres-Überlebensraten von 42%-55% (28,55,80). Die Letalität betrug in den publizierten Studien mehr als 50% innerhalb der ersten 6 Monate nach Diagnose einer SC-CIP (28,29,53,59,80). Kulaksiz et al. ermittelten eine Überlebenswahrscheinlichkeit ohne erfolgte LTx nach einem Jahr von 55% und nur 14% nach 6 Jahren, bei einer mittleren Überlebenszeit von 1,4 Jahren (55). In unserem Kollektiv betrug die 1-Jahres-Überlebensrate ohne LTx nur rund 26,6%. Das Alter der Patienten und ihre Komorbiditäten spielen bei der 1-Jahres-Überlebensrate eine Rolle und erklären die unterschiedlichen Überlebensraten der einzelnen Studien. Allen Studien gemeinsam ist die insgesamt schlechte Überlebenschance bei Vorliegen einer SC-CIP.

## 4.2 Diskussion der Laborwerte

Manche der bisher vorliegenden Fallserien beschreiben die Laborkonstellationen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der SC-CIP, aber bisher liegen keinerlei Daten bezüglich des Verlaufs der Laborparameter vom Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation bis zur Diagnosestellung der SC-CIP vor.

In den Fallserien werden Anstiege der Transaminasen GOT und GPT auf das 3-fache der oberen Norm beschrieben (69). Dabei konnten aber nur 20 Patienten analysiert werden. Die Maxima der Transaminasen lagen je Kohorte  $140,0 \pm 151,9$  U/l und  $138,6 \pm 101,3$  U/l (69). Kirchner et al. geben die Werte aus drei Studien wieder. Dabei lag zum Zeitpunkt der Diagnose der Mittelwert der GOT  $\pm$  Standardabweichung im Bereich von  $107 \pm 75$  U/l,  $141 \pm 64$  U/l bzw. 99 U/l im Median. Die GPT lag bei  $79 \pm 49$  U/l,  $146 \pm 78$  U/l bzw. 98 U/l im Median (28). In unserer Studie lagen die Transaminasen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in vergleichbaren Bereichen. Daten zur Dynamik und des Verlaufs der Parameter sind in den Fallserien nicht beschrieben. In unserer Studie zeigten sich aber bezüglich der Transaminasen GOT und GPT ein frühes Übersteigen

des ULN innerhalb der ersten Woche (GOT 2,3 Tage / GPT 5,5 Tage) mit Erreichen des Maximums nach circa 2 Wochen.

Ferner zeigten sich im Verlauf verschiedene Typen mit entweder singulärem frühen oder späten Peak, bzw. einem undulierenden und sonstigen Typ. Dabei waren der singuläre frühe Peak bzw. der undulierende Typ am häufigsten vertreten. Dies ließe sich durch die Reduktion des splanchnischen Blutflusses durch die krankheitsbedingte Hypotension im Rahmen der Sepsis oder der invasiven intensivmedizinischen Behandlung erklären (27,57,58).

In den bisherigen Fallstudien sind schnelle Anstiege der Cholestaseparameter Bilirubin,  $\gamma$ -GT und AP beobachtet worden. Dabei lag das Bilirubin maximal zwischen  $10,4 \pm 9,1$  mg/dl und  $12,5 \pm 9,4$  mg/dl (69) sowie  $10,2 \pm 9,4$  mg/dl und  $15,4 \pm 12,0$  mg/dl (28) und damit mehr als 10-fach gegenüber der Norm erhöht. Das Maximum der AP lag zwischen  $687,0 \pm 368,0$  U/l und  $1398,7 \pm 871,4$  U/l (Norm-U/l bis 115,0) (69) sowie  $1175 \pm 812$  U/l und  $1758 \pm 1224$  U/l (28) und somit mindestens 6-fach gegenüber der Norm erhöht. Die  $\gamma$ -GT wies ein Maximum von  $641,0 \pm 383,0$  U/l bis  $885,4 \pm 576,1$  U/l (69) sowie  $445 \pm 249$  U/l und  $1049 \pm 1085$  U/l (28) auf und zeigte damit eine 10-fache Erhöhung gegenüber der Norm. Unsere Werte zum Zeitpunkt der Diagnosestellung einer SC-CIP betrugen hinsichtlich der AP  $904 \pm 449,4$  U/l, des Bilirubins  $9,7 \pm 6,9$  U/l und des  $\gamma$ -GT  $714 \pm 949,7$  U/l (vgl. Tabelle 59-61 im Anhang)

In zwei Fallserien wurde ein erster Anstieg der AP und  $\gamma$ -GT nach  $9,4 \pm 6,1$  Tagen bzw. 11 Tagen nach Beginn der Beatmung bzw. des initialen Ereignisses beschrieben (31). In unserer Studie zeigten die Patienten einen vergleichbaren Anstieg mit Überschreiten des ULN (Norm 136 U/l) bezüglich der AP (Mittelwert 9,9 d). Hinsichtlich des Bilirubins konnte ein früheres Durchschreiten des ULN (1,0mg/dl - Mittelwert 4,6 d) und bezüglich der  $\gamma$ -GT ein späteres Übertreffen der ULN ( $w < 40$  U/l;  $m < 60$  U/l - Mittelwert 17,8 d) festgestellt werden. Aus Kostenersparnissen wurden die  $\gamma$ -GT Werte seltener bestimmt als die AP. Deshalb bestehen die Laborverläufe der  $\gamma$ -GT aus weniger Werten, so dass ein früherer Anstieg der  $\gamma$ -GT Werte verschleiert worden sein könnte. Leonhardt et al. wiesen einen ersten Anstieg der Cholestaseparameter im Mittel nach  $7,86 \pm 2,98$  Tagen nach (61). Unter der Annahme des primären Anstieges bei Durchschreiten des ULN, können die Zeitangaben mit Ausnahme der  $\gamma$ -GT ebenfalls durch



unsere Daten bestätigt werden. In unserer Studie lässt sich eine Erhöhung der Laborwerte AP, Bilirubin und  $\gamma$ -GT am Diagnosetag im direkten Vergleich zum Aufnahmetag um bis zum 4-fachen zeigen. Auch die Mittelwerte der Cholestaseparameter am Diagnosetag weisen in Bezug zum ULN einen deutlichen Anstieg auf. Durch die Analyse der graphischen Laborverläufe zeigt sich in unserer Studie bezüglich AP und Bilirubin ein überwiegend linear progredienter Verlauf im Beobachtungszeitraum. Hinsichtlich der AP gab es ferner einen großen Anteil eines insgesamt progredienten Verlaufs mit spätem Anstieg (in der zweiten Hälfte des Laborverlaufs). Dagegen wies der Verlauf des Bilirubins neben einem überwiegend linearen Anstieg oftmals einen frühen Anstieg (innerhalb der ersten 50% des Laborverlaufs) auf. Eine nähere Beobachtung der Parameter GOT, GPT, AP und Bilirubin mit Fokus auf die ersten 30 Tage nach Aufnahme auf die Intensivstation zeigt deutlich eine allenfalls kurzfristige Erhöhung der Transaminasen bei progredient ansteigend verlaufenden Cholestaseparametern AP und Bilirubin. Hinsichtlich der weiteren erhobenen Laborparameter CHE und CRP kann im direkten Vergleich der Werte bei Aufnahme auf die Intensivstation und Diagnosestellung eine progrediente Einschränkung der Lebersynthesefunktion sowie ein deutlicher Anstieg des Akutphaseproteins CRP mit vorwiegend undulierendem Verlauf gesehen werden. Bezüglich der LDH zeigte sich eine Regredienz der initial erhöhten Werte. Der INR blieb über den gesamten Zeitraum stabil. Es kann somit ein hepatodegenerativer Prozess, basierend auf einem chronischen Entzündungsprozess der Gallengänge vermutet werden. In den bisher publizierten Fallserien liegen keine Daten bezüglich des Verlaufs der Parameter CHE, CRP, LDH und INR vor, so dass ein Vergleich nicht vorgenommen werden konnte. Patienten mit einer erhöhten Mortalität und kurzer Überlebenszeit nach Diagnose einer SC-CIP wiesen in der graphischen Längsdarstellung ihrer Laborwerte überwiegend eine undulierende Verlaufsform der Transaminasen GOT und GPT oder ein frühes Maximum auf. Die Cholestaseparameter AP und Bilirubin zeigten vor allem eine linear progrediente oder primär progrediente Verlaufsform mit spätem Anstieg der Werte auf. Das CRP der Patienten mit kurzer Überlebenszeit nach Diagnose einer SC-CIP zeigte überwiegend eine undulierende Verlaufsform.

Insgesamt verdeutlicht der analysierte Längsverlauf der Laborparameter aber eindrücklich den progressiven und therapieresistenten Charakter der SC-CIP hinsichtlich Cholestase und Entzündung. In den vorliegenden und publizierten Fallserien finden sich bisher keine ähnlich ausgewerteten Daten.

## 5 Zusammenfassung

Die Sekundär sklerosierende Cholangitis (SC-CIP = Secondary sclerosing in critical ill patients) ist eine seltene cholestatische Lebererkrankung, die bei Patienten mit Langzeitintensivaufenthalt bei Sepsis und häufig ARDS (acute respiratory distress syndrome) auftreten kann. Charakteristisch sind sklerosierende Veränderungen der Gallenwege mit Rarefizierungen und der Entwicklung von sogenannten „Casts“. Insgesamt ist die genaue Pathophysiologie des Krankheitsbildes noch nicht abschließend geklärt. Es wird vermutet, dass eine Ischämie der Gallengänge eine Rolle spielt, welche im Rahmen von schweren intensivmedizinischen Verläufen auftreten kann. Die SC-CIP ist mit einer hohen Mortalität verbunden. Eine kurative Therapie, mit Ausnahme einer Lebertransplantation existiert bisher nicht.

Laborchemisch ist die SC-CIP mit einer Erhöhung der cholestatischen Laborparameter verbunden. Für die SC-CIP ist bisher kein typischer laborchemischer Verlauf beschrieben. Ziel dieser Arbeit war eine retrospektive Analyse der Laborverläufe von Patienten mit einer SC-CIP. Des Weiteren wurden Daten bezüglich der Intensivverläufe und der Überlebensdaten erhoben.

Im vorliegenden Studienkollektiv wurden insgesamt 41 Patienten, 5 (12,2%) weibliche und 36 (87,8%) männliche eingeschlossen. Das Verhältnis der Geschlechtsverteilung betrug somit 1:7,2. Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der SC-CIP betrug  $59 \pm 16,5$  Jahre. Es zeigt sich eine Häufung der Erkrankung im mittleren bis höheren Alter mit einem Anteil der über 60-jährigen von 43,9 %. Als Aufnahmediagnose auf die Intensivstationen waren 13 Patienten der Chirurgie (32%) zuzurechnen, 13 (32%) mit Trauma und 15 (36%) mit schwerer internistischer Erkrankung. Die Liegezeit der Patienten von Aufnahme bis zur Diagnose der SC-CIP betrug 39 Tage im Mittel. Die Diagnose einer bestehenden SC-CIP wurde bei 37 (90,2%) Patienten gemäß ERCP und bei 4 (9,8%) Patienten histopathologisch gestellt. Bei 51,2% der Patienten wurden Gallengangscasts und bei 56,1% Veränderungen des Ductus hepaticus gefunden. Sludge zeigte sich in 46,3% der untersuchten Patienten. Die mittlere Überlebenszeit nach Diagnosestellung der SC-CIP ist sehr gering und betrug in der Nachbeobachtungsphase 35,4 Monate (0,01-147 Monate). Die 6-Monatsmor-

talität betrug 60,9% (n=25). Haupttodesursache der Patienten war das Multiorganversagen im Rahmen einer Sepsis (73,4%). 11 Patienten (26,8%) erhielten eine Lebertransplantation, welche signifikant ( $p=0,044$ ) das Überleben verbesserte. Das 1-Jahres, 3-Jahres und 5-Jahres Überleben mit beziehungsweise ohne Lebertransplantation betrug 63,6%, 54,5% und 45,5% versus 26,6% und je 23,3%. Die Mittelwerte der analysierten Leber- und Cholestaseparameter aller Patienten betrugen hinsichtlich GOT 180 U/l, GPT 156 U/l, AP 663 U/l,  $\gamma$ -GT 759 U/l und des Gesamtbilirubins 6,5 mg/dl. Über alle 41 Patienten gemittelt betrug das Maximum hinsichtlich GOT 622 U/l, GPT 419 U/l, AP 1287 U/l,  $\gamma$ -GT 1021 U/l und des Gesamtbilirubins 12,0 mg/dl. Im Längsverlauf zeigte sich eine deutliche Steigerung der Werte für die cholestatischen Parameter AP,  $\gamma$ -GT und Gesamtbilirubin. Insgesamt ergibt sich in der direkten Gegenüberstellung der Laborwerte bei Aufnahme und Diagnose eine Steigerung der AP +423%, Bilirubin +391%,  $\gamma$ -GT +364% und des CRP +97% und gegenüber der ULN eine Steigerung um den Faktor 3,5 bei den Transaminasen und den Faktor 6,5 - 17 bei den Cholestaseparametern. Das CRP war am Diagnosetag der SC-CIP um den Faktor 46 gegenüber der ULN erhöht. Eine graphische Längsdarstellung ergab einen progredienten Verlauf der Cholestaseparameter AP und Gesamtbilirubin, mit zum Teil früher oder später Akzeleration, unabhängig der erfolgten Therapie. Hinsichtlich der Transaminasen zeigte der Längsverlauf überwiegend einen frühen oder späten Peak sowie verbleibend einen eher undulierenden Verlauf. Das CRP zeigte einen undulierenden Längsverlauf.

Bei Patienten mit einem schweren Langzeitintensivverlauf und Cholestase sollte bei einer mäßigen Transaminasenerhöhung und einer stark progredienten und therapieresistenten Erhöhung der Cholestaseparameter differentialdiagnostisch an die seltene SC-CIP gedacht werden. Die ERCP stellt den Goldstandard zur Diagnose der SC-CIP dar.

## 6 Anhang

Geschlecht				
	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
f	5	12,2	12,2	12,2
Gültig m	36	87,8	87,8	100,0
Gesamt	41	100,0	100,0	

Tabelle 12: Studienpopulation - Geschlecht

Alter bei Erstdiagnose		
N	Gültig	41
	Fehlend	0
Mittelwert		56,6
Median		59,0
Standardabweichung		16,5
Spannweite		63,0
Minimum		24,0
Maximum		87,0
	25	43,0
Perzentile	50	59,0
	75	72,0

Tabelle 13: Alter bei Erstdiagnose SC-CIP

Fachrichtung				
	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	ANÄ	1	2,4	2,4
	GCH	1	2,4	4,9
	HTC	9	22,0	26,8
	MED	11	26,8	53,7
	NCH	1	2,4	56,1
	UCH	12	29,3	85,4
	VCH	6	14,6	100,0
	Gesamt	41	100,0	

Tabelle 14: Fachrichtung Patientenkollektiv

### Tage Gesamtliegedauer

N	Gültig	41
	Fehlend	0
Mittelwert		54,9
Median		46,0
Standardabweichung		29,2
Minimum		14,0
Maximum		154,0
	25	34,0
Perzentile	50	46,0
	75	66,5

Tabelle 15: Gesamtliegedauer

### Tage von Aufnahme ICU bis Diagnose SC-CIP

N	Gültig	41
	Fehlend	0
Mittelwert		38,9
Median		30,0
Standardabweichung		29,4
Minimum		3,0
Maximum		135,0
	25	20,5
Perzentile	50	30,0
	75	45,0

Tabelle 16: Liegedauer von Aufnahme bis Diagnosestellung

### Diagnose durch ERCP

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
ja	37	90,2	90,2	90,2
Gültig nein	4	9,8	9,8	100,0
Gesamt	41	100,0	100,0	

Tabelle 17: Diagnose durch ERCP

### Zusammenfassung der Fallverarbeitung

Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
		N	Prozent
41	30	11	26,8%

Tabelle 18: Anzahl Todesfälle und Überleben

Überlebenstabelle						
	Zeit	Status	Kumulierter Anteil Überlebender zum Zeitpunkt		Anzahl der kumulativen Ereignisse	Anzahl der verbliebenen Fälle
			Schätzer	Standardfehler		
1	,010	1,00	,976	,024	1	40
2	,250	1,00	,951	,034	2	39
3	,500	1,00	.	.	3	38
4	,500	1,00	.	.	4	37
5	,500	1,00	,878	,051	5	36
6	,750	1,00	.	.	6	35
7	,750	1,00	,829	,059	7	34
8	1,000	1,00	.	.	8	33
9	1,000	1,00	.	.	9	32
10	1,000	1,00	.	.	10	31
11	1,000	1,00	,732	,069	11	30
12	1,500	1,00	.	.	12	29
13	1,500	1,00	,683	,073	13	28
14	2,000	1,00	.	.	14	27
15	2,000	1,00	.	.	15	26
16	2,000	1,00	.	.	16	25
17	2,000	1,00	.	.	17	24
18	2,000	1,00	.	.	18	23
19	2,000	1,00	,537	,078	19	22
20	2,500	1,00	,512	,078	20	21
21	3,000	1,00	.	.	21	20
22	3,000	1,00	,463	,078	22	19
23	4,500	1,00	,439	,078	23	18
24	5,000	1,00	,415	,077	24	17
25	6,000	1,00	,390	,076	25	16
26	8,000	1,00	,366	,075	26	15
27	16,000	1,00	,341	,074	27	14
28	26,000	1,00	,317	,073	28	13
29	38,000	,00	.	.	28	12

30	42,000	,00	.	.	28	11
31	59,000	1,00	,288	,072	29	10
32	102,000	,00	.	.	29	9
33	110,000	,00	.	.	29	8
34	110,000	,00	.	.	29	7
35	112,000	,00	.	.	29	6
36	117,000	,00	.	.	29	5
37	121,000	,00	.	.	29	4
38	121,000	,00	.	.	29	3
39	134,000	,00	.	.	29	2
40	141,000	,00	.	.	29	1
41	147,000	1,00	,000	,000	30	0

Tabelle 19: Berechnung Cox-Regression des Gesamtüberlebens

#### Zusammenfassung der Fallverarbeitung

VAR00003	Gesamtzahl	Anzahl der Er-	Zensiert	
		eignisse	N	Prozent
,00	30	23	7	23,3%
1,00	11	7	4	36,4%
Gesamt	41	30	11	26,8%

Tabelle 20: Anzahl Todesfälle und Überleben in Abhängigkeit einer LTx

#### Überlebenstabelle

			Kumulierter Anteil Überlebender zum Zeitpunkt		Anzahl der ku- mulativen Ereig- nisse	Anzahl der ver- bliebenen Fälle	
VAR00003	Zeit	Status	Schätzer	Standardfehler			
,00	1	,010	1,00	,967	,033	1	29
	2	,250	1,00	,933	,046	2	28
	3	,500	1,00	.	.	3	27
	4	,500	1,00	.	.	4	26
	5	,500	1,00	,833	,068	5	25
	6	,750	1,00	.	.	6	24
	7	,750	1,00	,767	,077	7	23
	8	1,000	1,00	.	.	8	22
	9	1,000	1,00	.	.	9	21
	10	1,000	1,00	.	.	10	20
	11	1,000	1,00	,633	,088	11	19
	12	1,500	1,00	.	.	12	18
	13	1,500	1,00	,567	,090	13	17
	14	2,000	1,00	.	.	14	16

1,00	15	2,000	1,00	.	.	15	15
	16	2,000	1,00	.	.	16	14
	17	2,000	1,00	,433	,090	17	13
	18	2,500	1,00	,400	,089	18	12
	19	3,000	1,00	.	.	19	11
	20	3,000	1,00	,333	,086	20	10
	21	4,500	1,00	,300	,084	21	9
	22	8,000	1,00	,267	,081	22	8
	23	26,000	1,00	,233	,077	23	7
	24	42,000	,00	.	.	23	6
	25	102,000	,00	.	.	23	5
	26	110,000	,00	.	.	23	4
	27	112,000	,00	.	.	23	3
	28	121,000	,00	.	.	23	2
	29	121,000	,00	.	.	23	1
	30	141,000	,00	.	.	23	0
	1	2,000	1,00	.	.	1	10
	2	2,000	1,00	,818	,116	2	9
	3	5,000	1,00	,727	,134	3	8
	4	6,000	1,00	,636	,145	4	7
	5	16,000	1,00	,545	,150	5	6
	6	38,000	,00	.	.	5	5
	7	59,000	1,00	,436	,155	6	4
	8	110,000	,00	.	.	6	3
	9	117,000	,00	.	.	6	2
	10	134,000	,00	.	.	6	1
	11	147,000	1,00	,000	,000	7	0

Tabelle 21: Berechnung Cox-Regression des Überlebens in Abhängigkeit einer LTx

Omnibus-Tests der Modellkoeffizienten <sup>a</sup>									
-2 Log-Li- kelihood	Gesamt (Wert)			Änderung aus vorangegan- genem Schritt			Änderung aus voran- gegangenem Block		
	Chi- Quadrat	df	Signifi- kanz	Chi- Quadrat	df	Signi- fikanz	Chi- Quad- rat	df	Signi- fikanz
189,828	4,041	1	,044	4,431	1	,035	4,431	1	,035

a. Beginnen mit Block-Nr. 1. Methode = Einschluß

Tabelle 22: Signifikanz Überleben LTx versus Non-LTx



**GOT**

	Mittelwert	Maximum	Minimum	Median	Steigung
Mean	180,2	621,9	49,0	141,3	-2,8
N	41	41	41	41	41
Std. Deviation	116,8	622,3	32,4	78,6	20,0
Minimum	51,2	80,0	5,0	35,0	-107,0
Maximum	690,9	2856,0	167,0	481,0	18,5
Median	154,3	364,0	36,0	124,0	1,4
Range	639,8	2776,0	162,0	446,0	125,5

Tabelle 23: Mittelwerte, Maximum, Minimum, Median und Steigung - GOT (U/I)

**GPT**

	Mittelwert	Maximum	Minimum	Median	Steigung
Mean	155,8	419,0	40,4	138,8	2,0
N	41	41	41	41	41
Std. Deviation	72,1	409,0	31,1	78,9	10,4
Median	156,1	299,0	34,0	133,0	2,2
Minimum	30,4	52,0	10,0	29,5	-32,7
Maximum	370,4	2094,0	163,0	449,0	22,7
Range	339,9	2042,0	153,0	419,5	55,4

Tabelle 24: Mittelwert, Maximum, Minimum, Median und Steigung - GPT (U/I)

**AP**

	Mittelwert	Maximum	Minimum	Median	Steigung
Mean	663,4	1286,3	181,4	633,4	22,0
N	41	41	41	41	41
Std. Deviation	537,0	1278,8	295,9	477,3	26,3
Median	530,8	994,0	58,0	534,0	22,4
Minimum	87,3	177,0	9,0	64,5	-57,7
Maximum	3003,9	8133,0	1420,0	2376,5	90,5
Range	2916,7	7956,0	1411,0	2312,0	148,2

Tabelle 25: Mittelwert, Maximum, Minimum, Median und Steigung - AP (U/I)

### Bilirubin gesamt

	Mittelwert	Maximum	Minimum	Median	Steigung
Mean	6,5	12,0	1,7	6,3	0,3
N	41	41	41	41	41
Std. Deviation	5,5	8,8	2,9	6,0	0,4
Median	4,9	9,8	0,6	4,6	0,2
Minimum	1,0	2,0	0,3	0,7	-0,2
Maximum	22,7	37,6	15,7	24,9	1,8
Range	21,7	35,6	15,4	24,2	2,1

Tabelle 26: Mittelwert, Maximum, Minimum, Median und Steigung - Bilirubin gesamt (mg/dl)

### γ-GT

	Mittelwerte	Maximum	Minimum	Median	Steigung
Mean	758,5	1020,6	486,6	761,5	10,7
N	41	41	41	41	41
Std. Deviation	803,0	1205,2	578,9	786,8	26,9
Median	498,5	632,0	238,0	498,5	0,0
Minimum	0,0	0,0	0,0	0,0	-44,0
Maximum	2982,0	4812,0	1884,0	2912,0	89,0
Range	2982,00	4812,00	1884,00	2912,00	133,00

Tabelle 27: Mittelwert, Maximum, Minimum, Median und Steigung - γ-GT (U/l)

### CHE

	Mittelwert	Maximum	Minimum	Median	Steigung
Mean	3105,9	5062,5	2103,7	2977,4	-58,4
N	41	41	41	41	41
Std. Deviation	1951,8	3817,1	1762,9	1880,6	131,3
Median	3168,3	4434,0	1879,0	2905,0	-22,8
Minimum	0,0	0,0	0,0	0,0	-770,0
Maximum	9882,0	18317,0	9882,0	9882,0	122,0
Range	9882,0	18317,0	9882,0	9882,0	892,0

Tabelle 28: Mittelwert, Maximum, Minimum, Median und Steigung - CHE (U/l)

**CRP**

	Mittelwert	Maximum	Minimum	Median	Steigung
Mean	137,3	264,8	36,8	125,9	-0,8
N	41	41	41	41	41
Std. Deviation	46,7	90,4	52,2	51,4	7,5
Median	140,7	273,4	21,2	131,0	-0,7
Minimum	30,8	30,8	0,3	29,3	-35,2
Maximum	295,9	482,0	284,7	295,9	22,5
Range	265,1	451,2	284,3	266,6	57,7

Tabelle 29: Mittelwert, Maximum, Minimum, Median und Steigung - CRP (mg/l)

**LDH**

	Mittelwert	Maximum	Minimum	Median	Steigung
Mean	380,6	750,1	228,8	350,0	-4,8
N	41	41	41	41	41
Std. Deviation	131,5	605,74	89,3	107,6	13,7
Median	367,2	565,0	223,0	342,0	-2,2
Minimum	0,0	0,0	0,0	0,0	-55,8
Maximum	731,4	2528,0	424,0	544,0	17,5
Range	731,4	2528,0	424,0	544,0	73,8

Tabelle 30: Mittelwert, Maximum, Minimum, Median und Steigung - LDH (U/l)

**INR**

	Mittelwert	Maximum	Minimum	Median	Steigung
Mean	1,2	1,6	1,0	1,2	-0,0
N	41	41	41	41	41
Std. Deviation	0,1	0,4	0,1	0,2	0,0
Median	1,2	1,5	1,0	1,2	-0,0
Minimum	0,9	1,1	0,8	0,9	-0,1
Maximum	1,6	3,1	1,2	1,6	0,0
Range	0,6	1,9	0,4	0,6	0,1

Tabelle 31: Mittelwert, Maximum, Minimum, Median und Steigung - INR

**Tag bis Maximum - GOT**

Mean	N	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum	Range
14,4146	41	14,5	14,0	1,0	83,0	82,0

Tabelle 32: Tag bis Maximum - GOT (U/l)

**Tag bis Maximum - GPT**

Mean	N	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum	Range
16,7805	41	13,5	15,0	1,0	64,0	63,0

Tabelle 33: Tag bis Maximum - GPT (U/l)

**Tag bis Maximum - AP**

Mean	N	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum	Range
30,0976	41	22,4	24,0	3,0	106,0	103,0

Tabelle 34: Tag bis Maximum - AP (U/l)

**Tag bis Maximum - Bilirubin gesamt**

Mean	N	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum	Range
26,1629	41	21,5	21,0	1,0	103,0	102,0

Tabelle 35: Tag bis Maximum - Bilirubin gesamt (mg/dl)

**Tag bis Maximum -  $\gamma$ -GT**

	Messungen	Tag bis Maximum
Mean	3,8	29,3
N	30	30
Std. Deviation	3,3	25,1
Median	2,0	24,0
Minimum	1,0	1,0
Maximum	14,0	98,0
Range	13,0	97,0

Tabelle 36: Tag bis Maximum -  $\gamma$ -GT (U/l)**Tag bis Minimum - CHE**

Mean	N	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum	Range
17,9444	36	18,3	16,0	1,0	70,0	69,0

Tabelle 37: Tag bis Minimum - CHE (U/l)

**Tag bis Maximum - CRP**

Mean	N	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum	Range
12,2927	41	13,8	6,0	1,0	65,0	64,0

Tabelle 38: Tag bis Maximum - CRP (mg/l)

**Tag bis Maximum - LDH**

Mean	N	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum	Range
9,0500	40	9,9	6,0	1,0	48,0	47,0

Tabelle 39: Tag bis Maximum - LDH (U/l)

**Tag bis Maximum - INR**

Mean	N	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum	Range
13,6098	41	16,3	5,0	1,0	67,0	66,0

Tabelle 40: Tag bis Maximum - INR

**Tag bis Überschreiten Norm – GOT**

Mean	N	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum	Range
2,3415	41	2,6	1,0	1,0	15,0	14,0

Tabelle 41: Tag bis Überschreiten Norm - GOT (U/l)

**Tage über Normwert – GOT**

Mean	N	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum	Range
22,3659	41	16,7	19,0	2,0	81,0	79,0

Tabelle 42: Anzahl Tage über Norm - GOT (U/l)

**Tag bis Überschreiten Norm – GPT**

Mean	N	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum	Range
5,5122	41	5,6	3,0	1,0	27,0	26,0

Tabelle 43: Tag bis Überschreiten Norm - GPT (U/l)

**Tage über Normwert - GPT**

Mean	N	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum	Range
19,5122	41	15,9	14,0	1,0	62,0	61,0

Tabelle 44: Anzahl Tage über Norm - GPT (U/l)

**Tag bis Überschreiten Norm – AP**

Mean	N	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum	Range
9,9024	41	6,5	9,0	1,0	32,0	31,0

Tabelle 45: Tag bis Überschreiten Norm - AP (U/l)

**Tage über Normwert – AP**

Mean	N	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum	Range
17,2927	41	15,1	12,0	1,0	56,0	55,0

Tabelle 46: Anzahl Tage über Norm - AP (U/l)

**Tag bis Überschreiten Norm – Bilirubin gesamt**

Mean	N	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum	Range
4,5854	41	4,7	2,0	1,0	22,0	21,0

Tabelle 47: Tag bis Überschreiten Norm - Bilirubin gesamt (mg/dl)

**Tage über Normwert – Bilirubin gesamt**

Mean	N	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum	Range
23,9756	41	18,1	19,0	3,0	78,0	75,0

Tabelle 48: Anzahl Tage über Norm - Bilirubin gesamt (mg/dl)

**Tag bis Überschreiten Norm –  $\gamma$ -GT**

	Messungen	Tag bis über Norm
Mean	3,8	17,8
N	30	30
Std. Deviation	3,3	17,8
Median	2,0	11,0
Minimum	1,0	1,0
Maximum	14,0	84,0
Range	13,0	83,0

Tabelle 49: Tag bis Überschreiten Norm -  $\gamma$ -GT (U/l)**Tage über Normwert –  $\gamma$ -GT**

Mean	N	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum	Range
3,7333	30	3,2	2,0	1,0	13,0	12,0

Tabelle 50: Anzahl Tage über Norm -  $\gamma$ -GT (U/l)**Tag bis Unterschreiten Norm – CHE**

Mean	N	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum	Range
4,6944	36	9,1	1,5	1,0	53,0	52,0

Tabelle 51: Tag bis Unterschreiten Norm - CHE (U/l)

**Tage unter Normwert – CHE**

Mean	N	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum	Range
8,3056	36	9,8	5,5	1,0	57,0	56,0

Tabelle 52: Anzahl Tage unter Norm - CHE (U/l)

**Tag bis Überschreiten Norm – CRP**

Mean	N	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum	Range
1,5854	41	0,8	1,0	1,0	4,0	3,0

Tabelle 53: Tag bis Überschreiten Norm - CRP (mg/l)

**Tage über Normwert - CRP**

Mean	N	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum	Range
29,9512	41	22,0	24,0	2,0	109,0	107,0

Tabelle 54: Anzahl Tage über Norm - CRP (mg/l)

**Tag bis Überschreiten Norm – LDH**

Mean	N	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum	Range
2,9750	40	3,7	1,0	1,0	15,0	14,0

Tabelle 55: Tag bis Überschreiten Norm - LDH (U/l)

**Tage über Normwert - LDH**

Mean	N	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum	Range
15,8000	40	17,3	11,5	1,0	85,0	84,0

Tabelle 56: Anzahl Tage über Norm - LDH (U/l)

**Tag bis Überschreiten Norm - INR**

Mean	N	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum	Range
3,5500	40	5,4	2,0	1,0	24,0	23,0

Tabelle 57: Tag bis Überschreiten Norm - INR

**Tage über Normwert - INR**

Mean	N	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum	Range
15,7073	41	14,7	14,0	0,0	85,0	85,0

Tabelle 58: Anzahl Tage über Norm - INR

**Vergleich Aufnahmetag – Tag der Diagnosestellung**

	GOT TAG1	GOT SC-CIP	GPT TAG1	GPT SC-CIP	AP TAG1	AP SC-CIP
Mittelwert	186,5	177,8	177,7	175,0	168,8	882,2
N	35	31	26	28	28	24
Standardabweichung	353,0	128,8	430,2	130,7	251,2	449,4
Median	88,0	144,0	43,0	153,5	75,5	904,0
Standardfehler des Mittelwertes	59,7	23,1	84,4	24,7	47,5	91,7
Minimum	23,0	46	10,0	41	27,0	124
Maximum	1818,0	553	2094,0	590	1078,0	1806
Spannweite	1795,0	507	2084,0	549	1051,0	1682

Tabelle 59: Vergleich Aufnahmetag - Tag der Diagnosestellung von GOT, GPT und AP (je U/l)

**Vergleich Aufnahmetag – Tag der Diagnosestellung**

	BILI TAG1	BILI SC-CIP	γ-GT TAG1	γ-GT SC-CIP	CHE TAG1	CHE SC-CIP
Mittelwert	2,2	10,7	221,0	1025,7	6073,6	4369,3
N	38	33	3	3	24	3
Standardabweichung	4,0	6,9	78,9	949,7	4126,3	1315,6
Median	0,8	9,7	238,0	714,0	5262,0	4265,0
Standardfehler des Mittelwertes	0,7	1,2	45,5	548,3	842,3	759,6
Minimum	0,3	1,9	135,0	271	1628,0	3109
Maximum	23,5	24,3	290,0	2092	18317,0	5734
Spannweite	23,3	22,4	155,0	1821	16689,0	2625

Tabelle 60: Vergleich Aufnahmetag - Tag der Diagnosestellung von Bilirubin (mg/dl), γ-GT (U/l), CHE (U/l)

**Vergleich Aufnahmetag – Tag der Diagnosestellung**

	CRP TAG1	CRP SC-CIP	LDH TAG1	LDH SC-CIP	INR TAG1	INR SC-CIP
Mittelwert	70,7	139,2	429,1	303,4	1,2	1,2
N	30	33	34	20	39	36
Standardabweichung	95,6	70,4	344,2	108,5	0,3	0,2
Median	8,6	130,0	339,5	292,0	1,1	1,2
Standardfehler des Mittelwertes	17,5	12,3	59,0	24,3	0,0	0,0
Minimum	0,3	23,8	93,0	169,0	0,8	0,9
Maximum	322,4	307,1	2023,0	563,0	2,1	1,8
Spannweite	322,1	283,3	1930,0	394,0	1,24	0,8

*Tabelle 61: Vergleich Aufnahmetag - Tag der Diagnosestellung von CRP (mg/l), LDH (U/l) und INR*



## 7 Literaturverzeichnis

1. Thomson SJ, Cowan ML, Johnston I, Musa S, Grounds M, Rahman TM. 'Liver function tests' on the intensive care unit: a prospective, observational study Journal Article. *Intensive Care Med.* 2009;35(8):1406–11. eng. doi:10.1007/s00134-009-1511-7
2. Koch A, Streetz K, Tischendorf J, Trautwein C, Tacke F. Abnormal liver function tests in the intensive care unit [Leberwerterhöhung auf der Intensivstation] English Abstract. *Med Klin Intensivmed Notfmed.* 2013;108(7):1–12. ger. doi:10.1007/s00063-013-0287-2
3. Horvatits T, Trauner M, Fuhrmann V. Hypoxic liver injury and cholestasis in critically ill patients Review. *Curr Opin Crit Care.* 2013;19(2):128–32. eng. doi:10.1097/MCC.0b013e32835ec9e6
4. Patel KV, Zaman S, Chang F, Wilkinson M. Rare case of severe cholangiopathy following critical illness Journal Article. *BMJ Case Rep.* 2014;20141–4. eng. doi:10.1136/bcr-2013-202476
5. Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, Watkins PB, Davern T, Serrano J, Yang H, Rochon J. Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States Journal Article. *Gastroenterology.* 2008;135(6):1924–34, 1934.e1–4. doi:10.1053/j.gastro.2008.09.011
6. Nguyen KD, Sundaram V, Ayoub WS. Atypical causes of cholestasis Review. *World J Gastroenterol.* 2014;20(28):1–10. eng. doi:10.3748/wjg.v20.i28.9418
7. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiodt FV, Larson A, Davern TJ, Han SHB, McCashland TM, Shakil AO, Hay JE, Hynan L, Crippin JS, Blei AT, Samuel G, Reisch J, Lee WM. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States Journal Article. *Ann Intern Med.* 2002;137(12):947–54.
8. Kosters A, Karpen SJ. The role of inflammation in cholestasis: clinical and basic aspects Journal Article. *Semin Liver Dis.* 2010;30(2):1–13. eng. doi:10.1055/s-0030-1253227.
9. Chand N, Sanyal AJ. Sepsis-induced cholestasis Review. *Hepatology.* 2007;45(1):1–12. eng. doi:10.1002/hep.21480
10. Geier A, Fickert P, Trauner M. Mechanisms of disease: mechanisms and clinical implications of cholestasis in sepsis Review. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2006;3(10):1–12. eng. doi:10.1038/ncpgasthep0602
11. Lescot, Karvellas, Beaussier, Magder. Acquired Liver Injury in the Intensive Care Unit Journal Article. *Anesthesiology.* 2012;898–904.
12. Moseley RH, Wang W, Takeda H, Kenneth L, Lawton S, M. A, Frederick S. Effect of endotoxin on bile acid transport in rat liver: a potential model for sepsis-associated cholestasis Journal Article. *The American Physiological Society [Internet].* 1996 [cited 2014 Oct 1];1–10. Available from: <http://ajpgi.physiology.org/content/ajpgi/271/1/G137.full.pdf>
13. Fuhrmann V, Jager B, Zubkova A, Drolz A. Hypoxic hepatitis - epidemiology, pathophysiology and clinical management Review. *Wien Klin Wochenschr.* 2010;122(5-6):129–39. eng. doi:10.1007/s00508-010-1357-6
14. Chavez-Tapia NC, Balderas-Garces BV, Meza-Meneses P, Herrera-Gomar M, Garcia-Lopez S, Gonzalez-Chon O, Uribe M. Hypoxic hepatitis in cardiac intensive care unit: a

- study of cardiovascular risk factors, clinical course, and outcomes Journal Article -original research. *Ther Clin Risk Manag.* 2014;101–7. eng. doi:10.2147/TCRM.S59312
15. Fuhrmann V, Kneidinger N, Herkner H, Heinz G, Nikfardjam M, Bojic A, Schellongowski P, Angermayr B, Schoniger-Hekele M, Madl C, Schenk P. Impact of hypoxic hepatitis on mortality in the intensive care unit Journal Article - original research. *Intensive Care Med.* 2011;37(8):1302–10. eng. doi:10.1007/s00134-011-2248-7
  16. Au JS, Navarro VJ, Rossi S. Review article: Drug-induced liver injury--its pathophysiology and evolving diagnostic tools. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34(1):11–20. doi:10.1111/j.1365-2036.2011.04674.x
  17. Kaplowitz N. Idiosyncratic drug hepatotoxicity Review. *Nat Rev Drug Discov.* 2005;4(6):489–99. doi:10.1038/nrd1750
  18. Boelsterli UA. Mechanisms of NSAID-induced hepatotoxicity: focus on nimesulide Review. *Drug Saf.* 2002;25(9):633–48.
  19. Malhi H, Gores GJ. Cellular and molecular mechanisms of liver injury Review. *Gastroenterology.* 2008;134(6):1641–54. doi:10.1053/j.gastro.2008.03.002
  20. Sponholz C, Gonnert FA, Kortgen A, Bauer M. Monitoring of liver function in the critically ill [Monitoring der Leberfunktion bei Intensivpatienten] Abstract. *Anaesthesist.* 2014;63(7):1–12. ger. doi:10.1007/s00101-014-2326-7
  21. Jungst C, Lammert F. Cholestatic liver disease Review. *Dig Dis.* 2013;31(1):1–3. eng. doi:10.1159/000347210
  22. Franson TR, Hierholzer WJ Jr, LaBrecque DR. Frequency and characteristics of hyperbilirubinemia associated with bacteremia Abstract. *Rev Infect Dis.* 1985;1985(7(1)):1–9.
  23. Drolz A, Horvatits T, Roedl K, Fuhrmann V. Shock liver and cholestatic liver in critically ill patients [Schockleber und Cholestase beim kritisch Kranken] Abstract. *Med Klin Intensivmed Notfmed.* 2014;109(4):1–7. ger. doi:10.1007/s00063-013-0320-5
  24. Ebert EC. Hypoxic liver injury Review. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(9):1232–6. eng. doi:10.4065/81.9.1232
  25. Dufour DR, Lott JA, Nolte FS, Gretch DR, Koff RS, Seeff LB. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. I. Performance characteristics of laboratory tests Review. *Clin Chem.* 2000;2000(46(12)):2027–49.
  26. Bjornsson E. Drug-induced liver injury: Hy's rule revisited Review. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;79(6):521–8. doi:10.1016/j.clpt.2006.02.012
  27. Ruemmele P, Hofstaedter F, Gelbmann CM. Secondary sclerosing cholangitis Review. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2009;6(5):287–95. eng. doi:10.1038/nrgastro.2009.46
  28. Kirchner GJ, Rümmele P. Update on Sclerosing Cholangitis in Critically Ill Patients Review. *Viszeralmedizin.* 2015;31(3):178–84. eng. doi:10.1159/000431031
  29. Voigtländer T, Negm AA, Schneider AS, Strassburg CP, Manns MP, Wedemeyer J, Lankisch TO. Secondary sclerosing cholangitis in critically ill patients: model of end-stage liver disease score and renal function predict outcome original research. *Endoscopy.* 2012;44(11):1055–8. eng. doi:10.1055/s-0032-1325733
  30. Benninger J, Grobholz R, Oeztuerk Y, Antoni CH, Hahn EG, Singer MV, Strauss R. Sclerosing cholangitis following severe trauma: description of a remarkable disease entity with emphasis on possible pathophysiologic mechanisms original research. *World J Gastroenterol.* 2005;11(27):4199–205. eng.
  31. Gelbmann CM, Rümmele P, Wimmer M, Hofstädter F, Göhlmann B, Endlicher E, Kullmann F, Langgartner J, Schölmerich J. Ischemic-like cholangiopathy with secondary

- sclerosing cholangitis in critically ill patients original research. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(6):1221–9. eng. doi:10.1111/j.1572-0241.2007.01118.x
32. Seemann M, Kirchner G, Bele S, Sinner B, Graf B, Kieninger M. Sekundär-sklerosierende Cholangitis nach Polytrauma und Langzeitintensivtherapie: Fallbericht eines charakteristischen Verlaufs [Secondary sclerosing cholangitis after multiple trauma and long-term intensive care treatment: case report of a characteristic course] Abstract, Case Report. *Anaesthesist*. 2013;62(2):121–4. ger. doi:10.1007/s00101-012-2133-y
  33. Voigtländer T, Leuchs E, Vonberg RP, Solbach P, Manns MP, Suerbaum S, Lankisch TO. Microbiological analysis of bile and its impact in critically ill patients with secondary sclerosing cholangitis. original research. *J Infect*. 2015 Jun 28.
  34. Lalwani N, Bhargava P, Chintapalli KN, Shanbhogue A, Nagar AM, Prasad SR. Current update on primary and secondary sclerosing cholangitis Review. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2011;40(6):248–61. eng. doi:10.1067/j.cpradiol.2011.04.002
  35. Portmann B, Zen Y. Inflammatory disease of the bile ducts-cholangiopathies: liver biopsy challenge and clinicopathological correlation Review. *Histopathology*. 2012;60(2):236–48. eng. doi:10.1111/j.1365-2559.2011.03853.x
  36. Deltenre P, Valla D-C. Ischemic cholangiopathy Review. *J Hepatol*. 2006;44(4):806–17. eng. doi:10.1016/j.jhep.2006.01.009
  37. Figura G v., Stephani J, Wagner M, Wegener M, Wolf C, Adler G, Kulaksiz H. Secondary sclerosing cholangitis after chemotherapy with bevacizumab and paclitaxel Case Reports. *Endoscopy*. 2009;41 Suppl 2E153-4. eng. doi:10.1055/s-0029-1214707
  38. David Hohn, Jane Melnick, Robert Stagg, David Altman, Michael Friedman. Biliary Sclerosis in Patients Receiving Hepatic Arterial Infusions of Floxuridine Case reports. *JCO-1985-Hohn-98-102*. 1985;19851–5.
  39. J. J. DECOSSE, M.D., R. S. RHODES, M.D., W. B. WENTZ, M.D. The Natural History and Management of Radiation Induced Injury of the Gastrointestinal Tract original research. *annsurg00417-0065*. 1969;1969(170(3)):369-84.
  40. Horsley-Silva JL, Dow EN, Menias CO, Smith ML, Carballido EM, Lindor KD, Vargas HE. Docetaxel Induced Sclerosing Cholangitis Case reports. *Dig Dis Sci*. 2015;60(12):3814–6. doi:10.1007/s10620-015-3914-3
  41. Aydin C, Kayaalp C, Nessar G, Zengin N, Balkan M, Unal B, Ozgurtas T. Is cetrimide-chlorhexidine risky for secondary sclerosing cholangitis? original research. *Adv Clin Exp Med*. 2014;23(3):395–8. eng.
  42. Ben Slama Trabelsi, Aida, Issaoui D, Ksaa M, Souguir A, Mama N, Brahem A, Jmaa A, Ajmi S. Sclerosing Cholangitis in Behcet's Disease Case Reports. *Case Rep Med*. 2013;2013692980. eng. doi:10.1155/2013/692980
  43. Revital Kariv, Fred M. Konikoff. Sclerosing Cholangitis - Primary, Secondary and More... Review. *IMAJ*. 2002;20021–2.
  44. Yusuf TE, Baron TH. AIDS Cholangiopathy Review. *Curr Treat Options Gastroenterol* (7(2)):111–7.
  45. Bouche H, Housset C, Dumont JL, Carnot F, Menu Y, Aveline B, Belghiti J, Boboc B, Erlinger S, Berthelot P, et al. AIDS-related cholangitis: diagnostic features and course in 15 patients. *J Hepatol* (17(1)):34–9.
  46. Sheikh RA, Prindiville TP, Yenamandra S, Munn RJ, Ruebner BH. Microsporidial AIDS cholangiopathy due to *Encephalitozoon intestinalis*: case report and review Review. *Am J Gastroenterol* (95(9)):2364–71.

47. Abedi SH, Ghassami M, Molaei M, Mohsenifar Z, Mohammad Alizadeh, Amir Houshang. Secondary Sclerosing Cholangitis and Hodgkin's Lymphoma Case Reports. *Clin Med Insights Case Rep.* 2015;883–7. eng. doi:10.4137/CCRep.s23665.
48. Guliter S, Erdem O, Isik M, Yamac K, Uluoglu O. Cholestatic liver disease with ductopenia (vanishing bile duct syndrome) in Hodgkin's disease: report of a case. *Case Reports. Tumori* (90(5)). 2004:517–20.
49. Barta SK, Yahalom J, Shia J, Hamlin PA. Idiopathic cholestasis as a paraneoplastic phenomenon in Hodgkin's lymphoma. *Case Reports. Clin Lymphoma Myeloma* (7(1)). Juli 2006:77–82.
50. Esposito I, Kubisova A, Stiehl A, Kulaksiz H, Schirmacher P. Secondary sclerosing cholangitis after intensive care unit treatment: clues to the histopathological differential diagnosis original research. *Virchows Arch.* 2008;453(4):339–45. eng. doi:10.1007/s00428-008-0654-1
51. Kwon O-n, Cho SH, Park CK, Mun SH. Biliary cast formation with sclerosing cholangitis in critically ill patient: case report and literature review *Case Reports, Review. Korean J Radiol.* 2012;13(3):358–62. eng. doi:10.3348/kjr.2012.13.3.358
52. Wolfgang Scheppach, Gerold Druge, Guenther Wittenberg, Justus G. Mueller, Andrea Gassel, Heinz - Jochen Gassel, Frank Richter. Sclerosing cholangitis and liver cirrhosis after extrabiliary infections: Report on three cases *Case Reports. Crit Care Med.* 2001;2001(Vol. 29, No. 2):1–4.
53. Engler S, Elsing C, Flechtenmacher C., Theilmann L., Stremmel W, Stiehl A. Progressive sclerosing cholangitis after septic shock: a new variant of vanishing bile duct disorders original research. *Gut.* 2003;2003(52):688–93.
54. Jaeger C, Mayer G, Henrich R, Gossner L, Rabenstein T, May A, Guenter E, Ell C. Secondary sclerosing cholangitis after long-term treatment in an Intensive care unit: clinical presentation, endoscopic findings, treatment, and follow-up original research. *Endoscopy.* 2006;38(7):730–4. doi:10.1055/s-2006-925241
55. Kulaksiz H, Heuberger D, Engler S, Stiehl A. Poor outcome in progressive sclerosing cholangitis after septic shock original research. *Endoscopy.* 2008;40(3):214–8. doi:10.1055/s-2007-967024
56. Al-Benna S, Willert J, Steinau H-U, Steinstraesser L. Secondary sclerosing cholangitis, following major burn injury *Case Reports. Burns.* 2010;36(6):e106-10. eng. doi:10.1016/j.burns.2010.01.015
57. Christian Putensen, Herrmann Wrigge, Rudolf Hering. The effects of mechanical ventilation on the gut and abdomen original research. 2006;20061–6.
58. Beyer J, Conzen P, Schosser R, Messmer K. The effect of PEEP ventilation on hemodynamics and regional blood flow with special regard to coronary blood flow original research. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1980;1980(28(2)):128–32.
59. Weig T, Schubert MI, Gruener N, Dolch ME, Frey L, Miller J, Johnson T, Irlbeck M. Abdominal obesity and prolonged prone positioning increase risk of developing sclerosing cholangitis in critically ill patients with influenza A-associated ARDS original research. *Eur J Med Res.* 2012;1730. eng. doi:10.1186/2047-783X-17-30
60. Cameron AM, Busuttil RW. Ischemic cholangiopathy after liver transplantation *Review. Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2005;2005(4(4)):495–501.
61. Leonhardt S, Veltzke-Schlieker W, Adler A, Schott E, Hetzer R, Schaffartzik W, Tryba M, Neuhaus P, Seehofer D. Trigger mechanisms of secondary sclerosing cholangitis in critically ill patients original research. *Crit Care.* 2015;19131. eng. doi:10.1186/s13054-015-0861-5

62. Martins FP, De Paulo, Gustavo A, Macedo EP, Ferrari AP. Biliary cast syndrome and liver abscesses complicating composite multivisceral transplantation Case Reports. *Endoscopy*. 2014;46 Suppl 1 UCTNE536-7. eng. doi:10.1055/s-0034-1377636
63. Trauner M, Fickert P, Wagner M. MDR3 (ABCB4) defects: a paradigm for the genetics of adult cholestatic syndromes Review. *Semin Liver Dis*. 2007;27(1):77–98. eng. doi:10.1055/s-2006-960172.
64. Fickert P, Zollner G, Fuchsbichler A, Stumptner C, Weiglein AH, Lammert F, Marschall H, Tsybrovskyy O, Zatloukal K, Denk H, Trauner M. Ursodeoxycholic acid aggravates bile infarcts in bile duct–ligated and Mdr2 knockout mice via disruption of cholangioles original research. *Gastroenterology*. 2002;123(4):1238–51. doi:10.1053/gast.2002.35948
65. Fickert P, Fuchsbichler A, Wagner M, Zollner G, Kaser A, Tilg H, Krause R, Lammert F, Langner C, Zatloukal K, Marschall H-U, Denk H, Trauner M. Regurgitation of bile acids from leaky bile ducts causes sclerosing cholangitis in Mdr2 (Abcb4) knockout mice original research. *Gastroenterology*. 2004;127(1):261–74. doi:10.1053/j.gastro.2004.04.009
66. Pohl J, Mayer G. Secondary Sclerosing Cholangitis Review. *Video Journal and Encyclopedia of GI Endoscopy*. 2013;1(2):530–1. doi:10.1016/S2212-0971(13)70232-2
67. Scheppach W, Druge G, Wittenberg G, Mueller JG, Gassel AM, Gassel HJ, Richter F. Sclerosing cholangitis and liver cirrhosis after extrabiliary infections: report on three cases Case Reports. *Crit Care Med*. 2001;2001(29(2)):438–41.
68. Winter A, Oestmann JW, Lenz S. Spätfolgen von Lebertraumen [Long-term liver damage due to trauma] Abstract. *Chirurg*. 2009;80(10):929–33. ger. doi:10.1007/s00104-009-1730-z
69. Lin T, Qu K, Xu X, Tian M, Gao J, Zhang C, Di Y, Zhang Y, Liu C. Sclerosing cholangitis in critically ill patients: an important and easily ignored problem based on a German experience original research. *Front Med*. 2014;8(1):118–26. eng. doi:10.1007/s11684-014-0306-6
70. Labori KJ, Raeder MG. Diagnostic approach to the patient with jaundice following trauma Review. *Scand J Surg*. 2004;2004(93(3)):176–83.
71. Weber C, Kuhlencordt R, Grotelueschen R, Wedegaertner U, Ang TL, Adam G, Soehendra N, Seitz U. Magnetic resonance cholangiopancreatography in the diagnosis of primary sclerosing cholangitis original research. *Endoscopy*. 2008;40(9):739–45. eng. doi:10.1055/s-2008-1077509
72. Gordon FD. Primary sclerosing cholangitis Review. *Surg Clin North Am*. 2008;2008(88(6)):1385–407. doi:10.1016/j.suc.2008.07.010.
73. Negm AA, Schott A, Vonberg R-P, Weismueller TJ, Schneider AS, Kubicka S, Strassburg CP, Manns MP, Suerbaum S, Wedemeyer J, Lankisch TO. Routine bile collection for microbiological analysis during cholangiography and its impact on the management of cholangitis original research. *Gastrointest Endosc*. 2010;72(2):284–91. eng. doi:10.1016/j.gie.2010.02.043
74. Fan DS, Sorser SA, Gamarra RM. Secondary Sclerosing Cholangitis due to Gallbladder Adenocarcinoma Case Reports. *Case Rep Gastroenterol*. 2013;7(1):134–9. eng. doi:10.1159/000345961
75. Kirchner GI, Scherer MN, Obed A, Ruemmele P, Wiest R, Froh M, Loss M, Schlitt H-J, Scholmerich J, Gelbmann CM. Outcome of patients with ischemic-like cholangiopathy with secondary sclerosing cholangitis after liver transplantation original research. *Scand. J. Gastroenterol*. 2011;46(4):471–8. eng. doi:10.3109/00365521.2010.537683

76. Erol NE. Inzidenz und Ursachen einer sekundär sklerosierenden Cholangitis bei mehrfachverletzten Patienten: Promotion. Ruhr Uni Bochum: Bochum. 120 p. Available from: <http://www-brs.ub.ruhr-uni-bochum.de/netahtml/HSS/Diss/ErolNihat/diss.pdf>
77. Lazaridis KN. Sclerosing cholangitis epidemiology and etiology Review. *J Gastrointest Surg.* 2008;12(3):417–9. eng. doi:10.1007/s11605-007-0344-3
78. Gossard AA, Angulo P, Lindor KD. Secondary sclerosing cholangitis: a comparison to primary sclerosing cholangitis original research. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(6):1330–3. eng. doi:10.1111/j.1572-0241.2005.41526.x
79. Voigtländer T, Jaeckel E, Lehner F, Manns MP, Lankisch TO. Liver transplantation for critically ill patients with secondary sclerosing cholangitis: Outcome and complications original research. *Liver Transpl.* 2015;21(10):1295–9. eng. doi:10.1002/lt.24192
80. Kirchner G. KE, Hartl J., Langgartner J., Zuber-Jerger I., Scherer M., Salzberger B., Schlitt H.-J., Müller M., Gelbmann C. Natural History of Sclerosing Cholangitis in Critically Ill Patients (SC-CIP): Predictors and Outcome original research. *J Hepatol.* 2013;2013(58):386.

## 8 Abbildungsverzeichnis

### 8.1 Tabellen

Tabelle 1: Normbereiche der bestimmten Laborparameter - Klinische Chemie UKR - Stand 04.12.2014 .....	13
Tabelle 2: Aufnahme diagnose mit Anzahl, Prozent, Trauma und Operation .....	18
Tabelle 3: ERCP - Befunde Veränderungen SC-CIP (Mehrfachnennung möglich) .....	22
Tabelle 4: ERCP - Therapie SC-CIP (Mehrfachnennung möglich) .....	23
Tabelle 5: Todesursachen .....	24
Tabelle 6: Überleben in Monaten nach Diagnose .....	25
Tabelle 7: Gesamtüberleben im Verlauf der Jahre (follow up) .....	25
Tabelle 8: Überleben mit und ohne LTx .....	26
Tabelle 9: Gesamtübersicht Labordaten .....	28
Tabelle 10: Gesamtübersicht Zeitraum bis ULN/LLN und Anzahl Tage über ULN/LLN .....	34
Tabelle 11: Vergleich Mittelwerte Labordaten Aufnahmetag gegenüber Tag der Diagnose SC-CIP, Veränderung, Veränderung zu ULN/LLN .....	35
Tabelle 12: Studienpopulation - Geschlecht .....	74
Tabelle 13: Alter bei Erstdiagnose SC-CIP .....	74
Tabelle 14: Fachrichtung Patientenkollektiv .....	74
Tabelle 15: Gesamt liegedauer .....	75
Tabelle 16: Liegedauer von Aufnahme bis Diagnosestellung .....	75
Tabelle 17: Diagnose durch ERCP .....	75
Tabelle 18: Anzahl Todesfälle und Überleben .....	76
Tabelle 19: Berechnung Cox-Regression des Gesamtüberlebens .....	77
Tabelle 20: Anzahl Todesfälle und Überleben in Abhängigkeit einer LTx .....	77
Tabelle 21: Berechnung Cox-Regression des Überlebens in Abhängigkeit einer LTx .....	78
Tabelle 22: Signifikanz Überleben LTx versus Non-LTx .....	78
Tabelle 23: Mittelwerte, Maximum, Minimum, Median und Steigung - GOT (U/l) .....	79
Tabelle 24: Mittelwert, Maximum, Minimum, Median und Steigung - GPT (U/l) .....	79
Tabelle 25: Mittelwert, Maximum, Minimum, Median und Steigung - AP (U/l) .....	79
Tabelle 26: Mittelwert, Maximum, Minimum, Median und Steigung - Bilirubin gesamt (mg/dl) .....	80
Tabelle 27: Mittelwert, Maximum, Minimum, Median und Steigung - $\gamma$ -GT (U/l) .....	80
Tabelle 28: Mittelwert, Maximum, Minimum, Median und Steigung - CHE (U/l) .....	80
Tabelle 29: Mittelwert, Maximum, Maximum, Median und Steigung - CRP (mg/l) .....	81
Tabelle 30: Mittelwert, Maximum, Minimum, Median und Steigung - LDH (U/l) .....	81
Tabelle 31: Mittelwert, Maximum, Minimum, Median und Steigung - INR .....	81
Tabelle 32: Tag bis Maximum - GOT (U/l) .....	81
Tabelle 33: Tag bis Maximum - GPT (U/l) .....	81
Tabelle 34: Tag bis Maximum - AP (U/l) .....	82
Tabelle 35: Tag bis Maximum - Bilirubin gesamt (mg/dl) .....	82
Tabelle 36: Tag bis Maximum - $\gamma$ -GT (U/l) .....	82
Tabelle 37: Tag bis Minimum - CHE (U/l) .....	82
Tabelle 38: Tag bis Maximum - CRP (mg/l) .....	82
Tabelle 39: Tag bis Maximum - LDH (U/l) .....	82
Tabelle 40: Tag bis Maximum - INR .....	82
Tabelle 41: Tag bis Überschreiten Norm - GOT (U/l) .....	83
Tabelle 42: Anzahl Tage über Norm - GOT (U/l) .....	83
Tabelle 43: Tag bis Überschreiten Norm - GPT (U/l) .....	83
Tabelle 44: Anzahl Tage über Norm - GPT (U/l) .....	83
Tabelle 45: Tag bis Überschreiten Norm - AP (U/l) .....	83

Tabelle 46: Anzahl Tage über Norm - AP (U/l).....	83
Tabelle 47: Tag bis Überschreiten Norm - Bilirubin gesamt (mg/dl) .....	83
Tabelle 48: Anzahl Tage über Norm - Bilirubin gesamt (mg/dl) .....	83
Tabelle 49: Tag bis Überschreiten Norm - $\gamma$ -GT (U/l) .....	84
Tabelle 50: Anzahl Tage über Norm - $\gamma$ -GT (U/l) .....	84
Tabelle 51: Tag bis Unterschreiten Norm - CHE (U/l).....	84
Tabelle 52: Anzahl Tage unter Norm - CHE (U/l).....	84
Tabelle 53: Tag bis Überschreiten Norm - CRP (mg/l) .....	84
Tabelle 54: Anzahl Tage über Norm - CRP (mg/l) .....	84
Tabelle 55: Tag bis Überschreiten Norm - LDH (U/l) .....	84
Tabelle 56: Anzahl Tage über Norm - LDH (U/l) .....	84
Tabelle 57: Tag bis Überschreiten Norm - INR .....	85
Tabelle 58: Anzahl Tage über Norm - INR .....	85
Tabelle 59: Vergleich Aufnahmetag - Tag der Diagnosestellung von GOT, GPT und AP (je U/l) .....	85
Tabelle 60: Vergleich Aufnahmetag - Tag der Diagnosestellung von Bilirubin (mg/dl), $\gamma$ -GT (U/l), CHE (U/l) .....	85
Tabelle 61: Vergleich Aufnahmetag - Tag der Diagnosestellung von CRP (mg/l), LDH (U/l) und INR .....	86

## 8.2 Grafiken

Grafik 1: Balkendiagramm Studienpopulation - Geschlecht.....	15
Grafik 2: Kreisdiagramm Alter bei Erstdiagnose - gruppiert.....	16
Grafik 3: Balkendiagramm Alter bei Erstdiagnose - gruppiert nach Geschlecht .....	16
Grafik 4: Balkendiagramm Fachrichtungen Patientenkollektiv .....	17
Grafik 5: Patientenzahl - Zuständige Fachdisziplin .....	17
Grafik 6: Aufnahmediagnose gruppiert.....	18
Grafik 7: Histogramm - Liegedauer stationär gruppiert .....	19
Grafik 8: Zeitspanne bis zur Diagnose .....	20
Grafik 9: Balkendiagramm Diagnose durch ERCP .....	22
Grafik 10: Kumulatives Überleben in Monaten aller Patienten (n=41) .....	24
Grafik 11: Kaplan Meier Kurve mit und ohne LTx (LTx n=11; keine LTx n=30) .....	25
Grafik 12: Boxplot - Gesamtkollektiv Mittelwert und Maximum der GOT .....	29
Grafik 13: Boxplot - Gesamtkollektiv Mittelwert und Maximum der GPT .....	29
Grafik 14: Boxplot - Gesamtkollektiv Mittelwert und Maximum der AP .....	30
Grafik 15: Boxplot - Gesamtkollektiv Mittelwert und Maximum des Bilirubins gesamt.....	30
Grafik 16: Boxplot - Gesamtkollektiv Mittelwert und Maximum der $\gamma$ -GT.....	31
Grafik 17: Boxplot - Gesamtkollektiv Mittelwert und Minimum der CHE .....	31
Grafik 18: Boxplot - Gesamtkollektiv Mittelwert und Maximum der CRP .....	32
Grafik 19: Boxplot - Gesamtkollektiv Mittelwert und Maximum der LDH .....	32
Grafik 20: Boxplot - Gesamtkollektiv Mittelwert und Maximum der INR .....	33
Grafik 21: Mittelwertverlauf GOT, GPT, AP und Bilirubin innerhalb von 30 Tagen nach Aufnahme ....	63
Grafik 22: Laborverlauf bei $\text{ÜLZ} \leq 3$ Monate: GOT, GPT, AP, Bilirubin, CRP .....	65



## 8.3 Abbildungen

Abbildung 1: KM-Aussparungen im DHC (Casts entsprechend) und KM-Aussparungen in den peripheren Gallenwegen; segmental dilatierte Gallenwege; Führungsdraht liegend; Geblockter Extraktionsballon im DHC.....	21
Abbildung 2: Laborverläufe - Eingipfelig mit frühem Peak - GOT (U/l) Patient 1,4,5,7,9,12,14,18,20,25,32,33,35,41 .....	37
Abbildung 3: Laborverläufe - Eingipfelig mit spätem peak - GOT (U/l) Patient 8,11,13,19,36.....	38
Abbildung 4: Laborverläufe - Mehrgipfelig / undulierend - GOT (U/l) 2,3,6,10,15,16,21,22,26,28,29,30,31,34 .....	40
Abbildung 5: Laborverläufe sonstige -GOT (U/l) Patient 17,23,24,27,37,38,39,40.....	41
Abbildung 6 : Laborverläufe - Eingipfelig mit frühem peak - GPT (U/l) Patient 1,2,9,12,14,18,32,33,35,39.....	42
Abbildung 7: Laborverläufe - Eingipfelig mit spätem peak - GPT (U/l) Patient 3,4,11,13,17,19,25,36 .	43
Abbildung 8: Laborverläufe - Mehrgipfelig / undulierend - GPT (U/l) Patient 5,6,7,8,10,15,16,20,21,22,23,24,26,28,29,30,31,34,37,40,41 .....	45
Abbildung 9: Progredient linearer Verlauf - AP (U/l) Patient 1,6,9,10,12,14,17,22,24,25,26,28,29,33,37,38,39 .....	48
Abbildung 10: Progredienter Laborverlauf mit frühem Anstieg - AP (U/l) Patient 4,5,7,16,19,36 .....	49
Abbildung 11: Progredienter Laborverlauf mit spätem Anstieg - AP (U/l) Patient 2,3,8,11,13,15,18,20,21,30,31,32,34,41 .....	51
Abbildung 12: Sonstiger Laborverlauf - AP (U/l) Patient 23,27,35,40 .....	51
Abbildung 13: Laborverlauf progredient - Bilirubin (mg/dl) Patient 1,4,8,17,21,22,23,25,27,28; 29,37,38,39,40.....	53
Abbildung 14: Laborverlauf progredient mit frühem Anstieg - Bilirubin (mg/dl) Patient 2,5,7,10,16,18,19,24,26,30; 31,41 .....	55
Abbildung 15 : Laborverlauf progredient mit spätem Anstieg - Bilirubin (mg/dl) Patient 3,6,9,11,12,13,32,33,36.....	56
Abbildung 16 : Laborverlauf sonstige - Bilirubin (mg/dl) Patient 14,15,20,34,35 .....	57
Abbildung 17 : Laborverlauf singuläres Maximum / sonstige - CRP (mg/l) Patient 3,7,8,17,20,23,25,27,28,31,35,37,39,40 .....	59
Abbildung 18: Laborverlauf mit 2 Maxima - CRP (mg/l) Patient 5,9,10,11,12,13,14 .....	60
Abbildung 19: Laborverlauf größer 2 Maxima / undulierend - CRP (mg/l) Patient 1,2,4,6,15,16,18,19,21,22, 24,26,29,30,32,33,34,36,38,41 .....	62

# Danksagung

Ich möchte zuerst Frau Prof. Dr. med. Gabriele Kirchner herzlich für die Überlassung meines Themas und die sehr gute Betreuung bei der Datenerhebung, Auswertung und Erstellung der Doktorarbeit danken.

Weiterhin und im besonderen Maße gilt mein Dank Frau Dr. med. Janine Hartl für die stete und überaus gute und fürsorgliche Betreuung während des gesamten Zeitraumes.

Auch bedanken möchte ich mich bei Frau Dr.med. Stefanie Lang für die Hilfsbereitschaft und Unterstützung.

Selbstverständlich bedanke ich mich bei der Direktorin der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Frau Prof. Dr. med. Müller-Schilling für die Möglichkeit, an Ihrer Klinik zu promovieren.

Der Abteilung für klinische Chemie des UKR und Hr. Florian Zeman vom Zentrum für Klinische Studien gilt mein Dank für die Unterstützung der Datenaquise sowie der statistischen Beratung.